



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 122385

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
C07D 309/14 (2006.01)
C07D 233/42 (2006.01)
C07C 311/16 (2006.01)
C07C 311/20 (2006.01)
C07C 311/51 (2006.01)
C07D 277/16 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

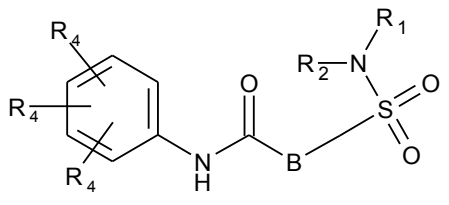
(21) Номер заявки:	а 2015 02766	(72) Винахідник(и): Вандік Коен (BE), Ласт Стефан Жюльєн (BE), Ромбу Герт (BE), Версхюерен Вім Гастон (BE), Рабуассон П'єр Жан-Марі Бернар (BE)
(22) Дата подання заявки:	28.08.2013	(73) Володілець (володільці): ЯНССЕН САЙНСІЗ АЙРЛЕНД ЮСІ, Eastgate Village, Eastgate, Little Island, Co Cork, Ireland (IE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	11.11.2020	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	12182076.5, 12185055.6, 12190837.0, 13157230.7, 13169574.4	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2011/009622 A1 (JITSUOKA MAKOTO [JP]), 13.01.2011 LAMBENG ET AL., "Arylsulfonamides as a new class of cannabinoid CB1 receptor ligands: Identification of a lead and initial SAR studies", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, GB, 22.12.2006, vol. 17, no. 1, pages 272 - 277 US 2010/016310 A1 (INGRAHAM RICHARD HAROLD [US]), 21.01.2010 WO 02/064618 A2 (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY [US], HOUSMAN DAVID [US]), 22.08.2002 US 2005/239833 A1 (KAZANTSEV ALEKSEY G. [US], ET AL.), 27.10.2005 NAM DOO KIM ET AL., "Discovery of novel HCV polymerase inhibitors using pharmacophore-based virtual screening", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 21, no. 11, 04.04.2011, pages 3329 - 3334 MAI S. MABROUK, "Discovering best candidates for Hepatocellular Carcinoma (HCC) by in-silico techniques and tools", INT. J. BIOINFORMATICS RESEARCH AND APPLICATIONS, 01.01.2012, vol. 8, no. 1/2, pages 141 - 152 ZHANG XIAOQIAN ET AL., "A potent small molecule inhibits polyglutamine aggregation in Huntington's disease neurons and suppresses neurodegeneration in vivo", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, (20050118), vol. 102, no. 3, pages 892 - 897 D. CAI ET AL., "Identification of Disubstituted Sulfonamide Compounds as Specific Inhibitors of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA Formation", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 01.08.2012, vol. 56, no. 8, pages 4277 - 4288 WO 2013/006394 A1 (INST HEPATITIS & VIRUS RES [US], et al.), 10.01.2013 WO 2013/096744 A1 (NOVIRA THERAPEUTICS INC [US]), 27.06.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	28.08.2012, 19.09.2012, 31.10.2012, 28.02.2013, 28.05.2013	
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, EP, EP, EP, EP	
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.04.2015, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	10.11.2020, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2013/067829, 28.08.2013	

UA 122385 C2

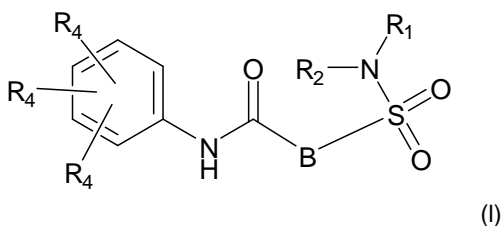
(54) СУЛЬФАМОЇЛАРИЛАМІДИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ В

(57) Реферат:

Інгібітори реплікації HBV формули (I):



в тому числі їх стереохімічні ізомерні форми, а також їх солі, гідрати, сольвати, де B, R₁, R₂ та R₄ мають значення, які визначені в даному документі. Даний винахід також належить до способів одержання вказаних сполук, фармацевтичних композицій, котрі містять їх, а також до їх застосування окремо або в комбінації з іншими інгібіторами HBV у терапії, активній відносно HBV.



Передумови винаходу

Вірус гепатиту В (HBV) являє собою оболонковий вірус з родини гепаднавірусів (Hepadnaviridae) з частково дволанцюговою ДНК (dsDNA). Його геном містить 4 рамки зчитування, що перекриваються: преколовий/коловий ген; ген полімерази; гени L, M та S, що кодує 3 білка оболонки; і ген X.

Під час інфікування геном з частково дволанцюговою ДНК (релаксованою кільцевою ДНК; rcDNA) перетворюється на ковалентно замкнену кільцеву ДНК (cccDNA) в ядрі клітини-хазяїна, і вірусні мРНК транскрибуються. Відразу після включення в капсид прегеномна РНК (pgRNA), яка також кодує коловий білок та Pol, слугує в якості матриці для зворотної транскрипції, яка відновлює геном з частково dsDNA (rcDNA) в нуклеокапсиді.

HBV спричиняє епідемії у деяких регіонах Азії та Африки, і він є ендемічним у Китаї. HBV інфіковано приблизно 2 мільярди людей у всьому світі, з яких у приблизно 350 мільйонів людей розвинулися хронічні інфекції. Вірус викликає захворювання гепатит В, а хронічна інфекція пов'язана з інтенсивно зростаючим ризиком розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми.

Передача вірусу гепатиту В відбувається в результаті контакту з інфікованою кров'ю або біологічними рідинками, при цьому вірусна ДНК була виявлена в слині, сльозах та сечі хронічних носіїв з високим титром ДНК в сироватці крові.

Існує ефективна і добре переносима вакцина, але безпосередні способи лікування у даний час обмежені застосуванням інтерферону і наступних противірусних засобів: тенофовір, ламівудин, адефовір, ентекавір та телбівудин.

Крім того, гетероарилдигідропіримідини (HAP) ідентифікували як клас інгібіторів HBV у тканинній культурі і на тваринних моделях (Weber et al., Antiviral Res. 54: 69–78).

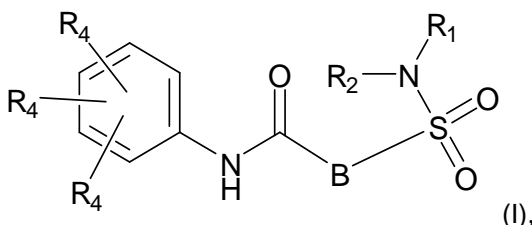
WO 2013/006394, опублікована 10 січня 2013 р., і WO 2013/096744, опублікована 27 червня 2013 р., відносяться до підкласів сульфамойл-ариламідів, активних щодо HBV.

Серед проблем, з якими можна зіткнутися під час використання противірусних препаратів проти HBV прямої дії, виділяють токсичність, мутагенність, недостатню селективність, слабку ефективність, слабку біодоступність та складність синтезу.

Існує потреба в додаткових інгібіторах HBV, за допомогою яких можна подолати щонайменше один з цих недоліків або які мають додаткові переваги, такі як підвищена ефективність або збільшене вікно безпеки.

Опис винаходу

Даний винахід відноситься до сполук формули (I),



або їх стереоізомерної або таутомерної форми, де

В являє собою моноциклічне 5-6-членне ароматичне кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S та N, при цьому таке 5-6-членне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₃алкілу, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

R₁ являє собою водень або C₁-C₃алкіл;

R₂ являє собою C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкеніл, C₁-C₆алкіл-R₅, C(=O)-R₅, CFH₂, CF₂H, CF₃, дигідроінденільний або тетрагідронафталенільний фрагмент, необов'язково заміщений OH, або 3-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S та N, при цьому таке 3-7-членне насичене кільце, C₁-C₆алкіл-R₅ або C₁-C₆алкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

або R₁ та R₂ разом з азотом, до якого вони приєднуються, утворюють 6-10-членне біциклічне або місткове кільце або 5-7-членне насичене кільце, при цьому такий фрагмент біциклічного, місткового або насиченого кільця необов'язково містить один або декілька додаткових гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S та N, при цьому таке 5-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси,

C₁-C₄алкілоксикарбонілу, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

кожний R₄ незалежно вибраний з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкенілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, HC≡C або 3-5-членного насиченого кільця, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O та N, при цьому такий C₁-C₄алкіл необов'язково заміщений OH;

R₅ являє собою C₁-C₆алкіл, CFH₂, CF₂H, CF₃, феніл, піридил або 3-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S та N, при цьому таке 3-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

або їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I) та фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід також відноситься до сполук формули (I) для застосування в якості лікарського препарату, переважно, для застосування при попередженні або лікуванні HBV-інфекції у свавця.

У додатковому аспекті даний винахід відноситься до комбінації сполуки формули (I) та іншого інгібітора HBV.

Визначення

Термін "C₁-залкіл" як група або частина групи відноситься до гідрокарбільного радикалу формули C_nH_{2n+1}, де n являє собою число в діапазоні від 1 до 3. У випадку, коли C₁-залкіл приєднаний до ще одного радикала, він відноситься до формули C_nH_{2n}. C₁-залкільні групи містять від 1 до 3 атомів вуглецю, більш переважно 1-2 атоми вуглецю. C₁-залкіл включає всі лінійні або розгалужені алкільні групи з 1-3 атомами вуглецю і, таким чином, включає такі групи, як, наприклад, метил, етил, н-пропіл та ізопропіл.

C₁-алкіл як група або частина групи означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як групи, визначені для C₁-залкілу і бутилу тощо.

C₁-алкіл як група або частина групи означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як групи, визначені для C₁-алкілу і пентилу, гексилу, 2-метилбутилу тощо.

C₁-алкеніл як група або частина групи означає вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю щонайменше з одним подвійним зв'язком у будь-якому можливому положенні. Прикладами таких алкенілів є етеніл, пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл. C₁-алкеніл як група або частина групи означає вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю щонайменше з одним подвійним зв'язком.

Термін "C₁-залкілокси" як група або частина групи означає радикал, що характеризується формулою --OR^c, де R^c являє собою C₁-залкіл. Необмежувальні приклади придатних C₁-залкілокси включають метилокси (також метоксі), етилокси (також етоксі), пропілокси та ізопропілокси.

Терміни оксо, C(=O) або карбоніл відносяться до групи, що складається з атома вуглецю, приєднаного подвійним зв'язком до атома кисню.

Використовуваний в даному документі термін "3-7-членне насичене кільце" означає насичений циклічний вуглеводень з 3, 4, 5, 6 або 7 атомами вуглецю та є узагальненням для циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу та циклогептилу.

Таке насичене кільце необов'язково містить один або декілька гетероатомів так, що щонайменше один атом вуглецю заміщений гетероатомом, вибраним з N, O та S, зокрема, з N та O. Приклади включають оксетан, азетидин, тетрагідро-2H-піраніл, піперидиніл, тетрагідрофураніл, морфолініл та піролідиніл. Переважним є насичений циклічний вуглеводень з 3 або 4 атомами вуглецю та 1 атомом кисню. Приклади включають оксетан і тетрагідрофураніл.

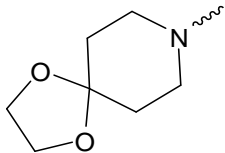
Використовуваний в даному документі термін моноциклічне 5-6-членне ароматичне кільце ("арил") означає ароматичний циклічний вуглеводень з 5 або 6 атомами вуглецю. Переважним прикладом арильної групи є феніл.

Таке насичене кільце необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S та N ("гетероарил"). Для цілей даного винаходу гетероарильна група тільки до певної міри повинна мати ароматичний характер. Ілюстративні приклади гетероарильних груп включають, без обмежень, піридиніл, піридазиніл,

піримідил, піразил, триазиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, (1,2,3)- і (1,2,4)-триазоліл, піразиніл, піримідиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл і оксазоліл. Гетероарильна група може бути незаміщеною або заміщеною одним або декількома придатними замісниками.

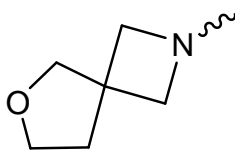
5 Використовуваний в даному документі термін 6-10-членне біциклічне кільце означає насичене біциклічне кільце з 6-7-8-9 або 10 атомами. Таке насичене біциклічне кільце необов'язково містить один або декілька гетероатомів так, що щонайменше один атом вуглецю заміщений гетероатомом, вибраним з N, O та S, зокрема, з N та O.

10 Прикладами такого 6-10-членного біциклічного кільця, використаного в даному документі, є 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]децильний фрагмент, що включає групу структурної

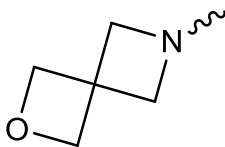


формули
структурної формули

, 6-окса-2-азаспіро[3.4]октановий фрагмент, що включає групу

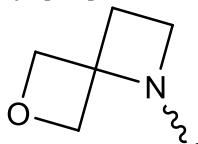


2-окса-6-азаспіро[3.3]гептильний фрагмент, що включає групу структурної формули



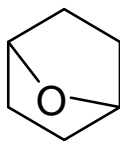
15

або 6-окса-1-азаспіро[3.3]гептильний фрагмент структурної формули



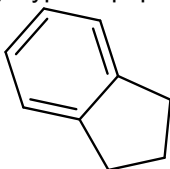
20

Використовуваний в даному документі термін 6-10-членне місткове кільце означає насичене місткове кільце з 6-7-8-9 або 10 атомами. Таке насичене біциклічне кільце необов'язково містить один або декілька гетероатомів так, що щонайменше один атом вуглецю заміщений гетероатомом, вибраним з N, O та S, зокрема, з N та O. Прикладом такого 6-10-членного місткового кільця, використаного в даному документі, є -оксабіцикло[2.2.1]гептан, представлений структурою

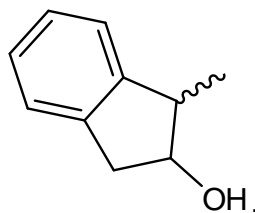


25

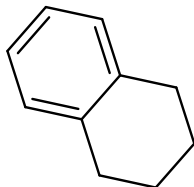
Використовуваний в даному документі дигідроінденільний фрагмент являє собою групу структурної формули



. Такий дигідроінденільний фрагмент необов'язково може бути заміщений ОН. Один приклад, використаний в даному документі, 2-гідрокси-2,3-дигідро-1H-інденільний фрагмент, позначає групу структурної формули



Використовуваний в даному документі тетрагідронафталенільний фрагмент являє собою групу структурної формули



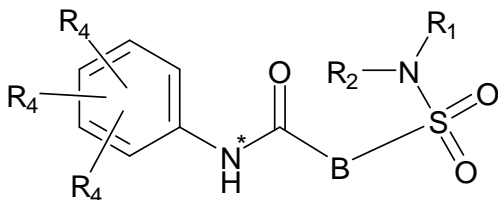
5 Якщо не зазначено, для будь-якого з вищевказаних фрагментів приєднання до основної структури може здійснюватися в будь-якому місці такого фрагмента за умови його хімічної стабільності.

10 Слід зазначити, що в рамках визначень, які використовуються у всьому описі, можуть існувати різні ізомери різноманітних гетероциклів. Наприклад, піроліл може являти собою 1Н-піроліл або 2Н-піроліл.

Термін галоген є загальною назвою фтору, хлору, бромю або йоду. Переважними галогенами є фтор і хлор.

15 Також слід зазначити, що положення радикалу на будь-якому молекулярному фрагменті, використовуваному в визначеннях, можуть перебувати в будь-якому місці на такому фрагменті за умови, що він буде хімічно стабільним. Наприклад, піридил включає 2-піридил, 3-піридил і 4-піридил; пентил включає 1-пентил, 2-пентил і 3-пентил.

20 Положення, зазначені на фенілі (наприклад, орто, мета та/або пара), зазначаються відносно зв'язку, що приєднує феніл до основної структури. Прикладом положення R₄ є будь-яке розташування, зазначене відносно азоту (*), з'єднаного з основною структурою:



(формула (I*)).

Якщо будь-яка змінна (наприклад, галоген або C₁₋₄алкіл) зустрічається більше одного разу в будь-якому компоненті, кожне визначення є незалежним.

25 У випадку терапевтичного застосування солі сполук формули (I) є такими, де протиіон є фармацевтично або фізіологічно прийнятним. Однак солі, що мають фармацевтично неприйнятний протиіон, можуть також знаходити застосування, наприклад, при одержанні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки формули (I). Всі солі, незалежно від того, чи є вони фармацевтично прийнятними чи ні, включені в обсяг даного винаходу.

30 Фармацевтично прийнятні або фізіологічно переносимі форми солей приєднання, які сполуки за даним винаходом можуть утворювати, можна безперешкодно одержувати за допомогою відповідних кислот, таких як, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогенводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева або бромистоводнева кислота; сірчана; гемісірчана, азотна; фосфорна та подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, аспарагінова, додецилсірчана, енантова, капронова, ніотинова, пропіонова, гідроксіоцтова, 35 молочна, піровиноградна, щавелева, малінова, бурштинова, малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, цикламова, саліцилова, п-аміносаліцилова, памоева та подібні кислоти.

І навпаки, форми солей приєднання кислоти можна перетворювати шляхом обробки за допомогою відповідної основи на форму вільної основи.

40 Термін "солі" також включає гідрати і форми приєднання розчинника, які можуть утворювати сполуки за даним винаходом. Приклади таких форм являють собою, наприклад, гідрати,

алкоголяти тощо.

Сполуки за даним винаходом також можуть існувати в своїх таутомерних формах, наприклад, таутомерними формами амідних ($-C(=O)-NH-$) груп є іміноспирти ($-C(OH)=N-$). Мається на увазі, що таутомерні форми, хоча вони явно і не зазначені в представлених в

даному документі структурних формулах, включені в обсяг даного винаходу.

Термін "стереохімічно ізомерні форми" сполук за даним винаходом, що використовується в даному документі вище, визначає всі можливі сполуки, утворені з одних і тих же атомів, що пов'язані за допомогою такої ж послідовності зв'язків, але мають різні просторові структури, які не є взаємозамінними, які можуть мати сполуки за даним винаходом. Якщо не зазначено або не

вказано інше, хімічне позначення сполуки охоплює суміш усіх можливих стереохімічно

ізомерних форм, які може мати зазначена сполука. Зазначена суміш може містити всі

діастереомери та/або енантіомери основної молекулярної структури зазначеної сполуки. Мається на увазі, що всі стереохімічно ізомерні форми сполук за даним винаходом як у чистому

вигляді, так і в суміші одна з одною включені в обсяг даного винаходу.

Чисті стереоізомерні форми сполук і проміжних сполук, згаданих у даному документі, визначаються як ізомери, що по суті не містять інші енантіомерні або діастереомерні форми однієї і тієї ж основної молекулярної структури зазначених сполук або проміжних сполук. Зокрема, термін "стереоізомерно чистий" відноситься до сполук або проміжних сполук, що характеризуються стереоізомерним надлишком щонайменше 80% (тобто мінімум 90% одного ізомеру і максимум 10% інших можливих ізомерів) аж до стереоізомерного надлишку 100% (тобто 100% одного ізомеру і відсутність іншого), більш конкретно, до сполук або проміжних сполук, що характеризуються стереоізомерним надлишком від 90% до 100%, ще більш конкретно, що характеризуються стереоізомерним надлишком від 94% до 100%, і найбільш конкретно, що характеризуються стереоізомерним надлишком від 97% до 100%. Терміни "енантіомерно чистий" і "діастереомерно чистий" слід розуміти подібним чином, але у такому випадку вони стосуються, відповідно, енантіомерного надлишку і діастереомерного надлишку суміші, що становить інтерес.

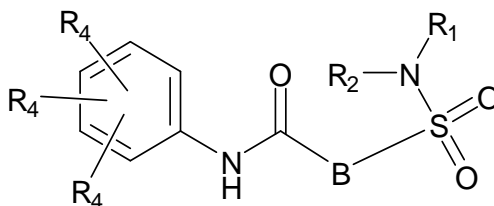
Чисті стереоізомерні форми сполук і проміжних сполук за даним винаходом можна одержувати шляхом застосування методик, відомих в даній галузі техніки. Наприклад, енантіомери можна відокремлювати один від одного за допомогою селективної кристалізації їхніх діастереомерних солей з оптично активними кислотами або основами. Їх прикладами є винна кислота, дибензоїлвинна кислота, дитолуїлвинна кислота і камфорсульфонова кислота. В якості альтернативи, енантіомери можна розділяти за допомогою хроматографічних методик з використанням хіральних нерухомих фаз. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можна також одержувати з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм придатних вихідних матеріалів за умови, що реакція відбувається стереоспецифічно. Переважно, якщо необхідний конкретний стереоізомер, то зазначену сполуку можна синтезувати за допомогою стереоспецифічних способів одержання. У цих способах переважно будуть використовуватися енантіомерно чисті вихідні матеріали.

Діастереомерні рацемати формули (I) можна одержувати окремо за допомогою традиційних способів. Придатними способами фізичного розділення, які можна переважно використовувати, є, наприклад, селективна кристалізація і хроматографія, наприклад, колонкова хроматографія.

Мається на увазі, що даний винахід також включає всі ізотопи атомів, що зустрічаються в сполуках за даним винаходом. Ізотопи включають атоми, які мають однакове атомне число, але різні масові числа. В якості загального прикладу і без обмеження, ізотопи водню включають тритій і дейтерій. Ізотопи вуглецю включають C-13 і C-14.

Детальний опис винаходу

У всіх випадках використання в даному документі далі термін "сполуки формули (I)",

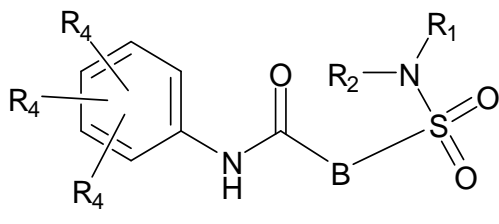


або "сполуки за даним винаходом", або подібний термін, як мається на увазі, включає сполуки загальних формул (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic) і (Id), солі, стереоізомерні форми та рацемічні суміші або їх будь-які підгрупи.

Сполуки для застосування при попередженні або лікуванні HBV-інфекції у ссавця розкриваються як сполуки per se і не обмежуються цим застосуванням, за винятком обмеження

формулою винаходу.

Даний винахід відноситься до сполук формули (I),



або їх стереоізомерної або таутомерної форми, де

5 В являє собою моноциклічне 5-6-членне ароматичне кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S та N, при цьому таке 5-6-членне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₃алкілу, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

10 R₁ являє собою водень або C₁-C₃алкіл;

R₂ являє собою C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкеніл, C₁-C₆алкіл-R₅, C(=O)-R₅, CFH₂, CF₂H, CF₃, дигідроінденільний або тетрагідронафталенільний фрагмент, необов'язково заміщений OH, або 3-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S та N, при цьому таке 3-7-членне насичене кільце, C₁-C₆алкіл-R₅ або C₁-C₆алкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

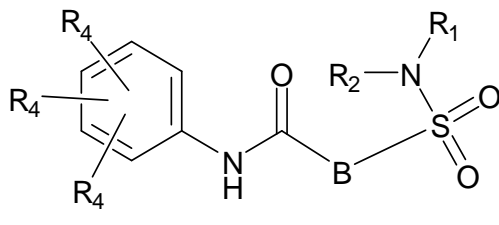
20 або R₁ та R₂ разом з азотом, до якого вони приєднуються, утворюють 6-10-членне біциклічне або місткове кільце або 5-7-членне насичене кільце, при цьому такий фрагмент біциклічного, місткового або насиченого кільця необов'язково містить один або декілька додаткових гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S та N, при цьому таке 5-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

25 кожний R₄ незалежно вибраний з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкенілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, HC≡C або 3-5-членного насиченого кільця, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O та N, при цьому такий C₁-C₄алкіл необов'язково заміщений OH;

30 R₅ являє собою C₁-C₆алкіл, CFH₂, CF₂H, CF₃, феніл, піридил або 3-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S та N, при цьому таке 3-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

35 або їх фармацевтично прийнятної солі або сольовату.

У першому аспекті даний винахід, крім того, відноситься до сполуки формули (I)



або її стереоізомерної або таутомерної форми, де

40 В являє собою моноциклічне 5-6-членне ароматичне кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S і N, при цьому таке 5-6-членне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₃алкілу, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃;

45 R₁ являє собою водень або C₁-C₃алкіл;

R₂ являє собою C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкеніл, C₁-C₆алкіл-R₅, C(=O)-R₅, CFH₂, CF₂H, CF₃, 2-гідрокси-2,3-дигідро-1H-інденільний фрагмент або 3-7-членне насичене кільце, що

необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S і N, при цьому таке 3-7-членне насичене кільце, C₁-C₆алкіл-R₅ або C₁-C₆алкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃;

або R₁ та R₂ разом з азотом, до якого вони приєднуються, утворюють 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]децильний фрагмент, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептильний фрагмент або 5-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька додаткових гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S і N, при цьому таке 5-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃;

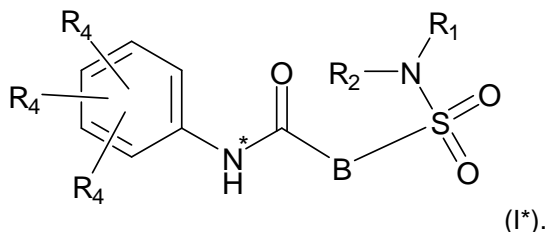
кожний R₄ незалежно вибраний з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкенілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, HC≡C або 3-5-членного насиченого кільця, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O і N, при цьому такий C₁-C₄алкіл необов'язково заміщений OH;

R₅ являє собою C₁-C₆алкіл, CFH₂, CF₂H, CF₃, феніл, піридил або 3-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S і N, при цьому таке 3-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃;

або її фармацевтично прийнятної солі або сольовату.

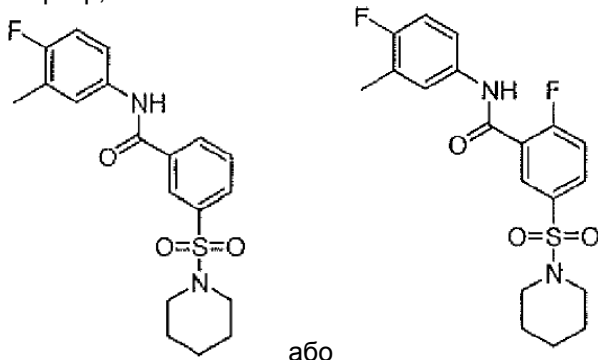
В одному варіанті здійснення щонайменше один R₄ являє собою фтор, а інший R₄ вибраний з групи, що складається з C₁-C₃алкілу, C₁-C₃алкенілу, CHF₂ або циклопропілу.

У додатковому варіанті здійснення один R₄ являє собою фтор, а інший R₄ вибраний з групи, що складається з метилу або CHF₂, переважно з метилу, і де зазначений фтор знаходиться в пара-положенні, а зазначений метил або CHF₂ знаходиться в мета-положенні відносно азоту(*), як зазначено в формулі (I*) нижче



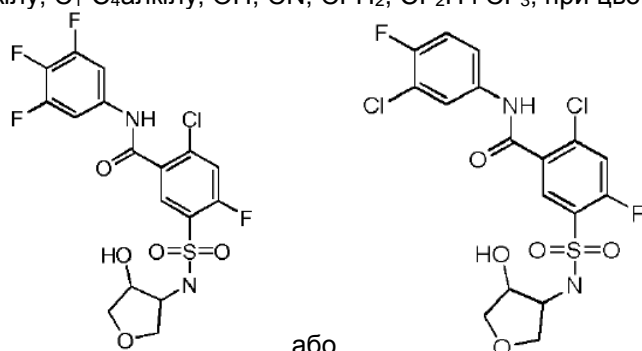
У ще одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), де щонайменше один R₄ являє собою фтор, а інший R₄ вибраний з групи, що складається з C₁-C₃алкілу, C₁-C₃алкенілу, CHF₂ або циклопропілу; більш переважно, один R₄ являє собою фтор, а інший R₄ вибраний з групи, що складається з метилу або CHF₂, і де зазначений фтор знаходиться в пара-положенні, а зазначений метил або CHF₂ знаходиться в мета-положенні відносно азоту(*), і R₂ являє собою 4-7-членне насичене кільце, що містить вуглець і один або декілька атомів кисню, при цьому таке 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃.

У ще одному варіанті здійснення розкриваються сполуки, де один R₄ в пара-положенні являє собою фтор, а інший R₄ в мета-положенні являє собою метил, і така сполука не є



В іншому варіанті здійснення даного винаходу представлені сполуки формули (I), де R₂ являє собою 4-7-членне насичене кільце, що містить вуглець та один або декілька атомів кисню, при цьому таке 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃. Переважним замісником для такого 4-7-членного насиченого кільця, що містить вуглець і один або декілька атомів кисню, є C₁-C₄алкіл. У додатковому варіанті здійснення насиченим кільцем є 4-, 5- або 6-членне кільце.

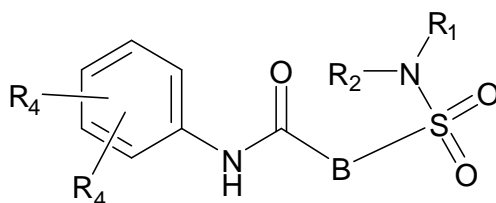
В іншому варіанті здійснення даного винаходу представлені сполуки формули (I), де R₂ являє собою 4-7-членне насичене кільце, що містить вуглець і один або декілька атомів азоту, при цьому таке 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃. У додатковому варіанті здійснення R₂ являє собою 4-7-членне насичене кільце, що містить вуглець і один або декілька атомів кисню, при цьому таке 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃, при цьому така сполука не є



Переважно, будь-який необов'язковий замісник на такому 3-7-, 4-7- і 5-7-членному насиченому кільці, 6-10-членному біциклічному або містковому кільці, C₁-C₆алкіл-R₅ або C₁-C₆алкілі незалежно вибраний з групи, що складається з водню, фтору, OH, C₁-C₃алкілу та CF₃, найбільш переважно, з групи, що складається з водню, C₁-C₃алкілу, фтору і CF₃.

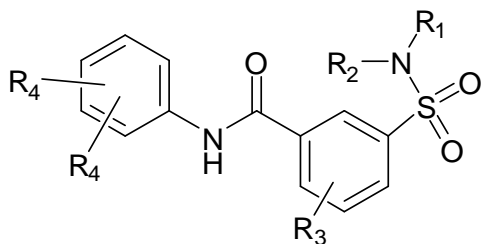
В іншому варіанті здійснення даного винаходу представлені сполуки формули (I), де B являє собою феніл або тіофен, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₃алкілу, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃.

В одному додатковому варіанті здійснення сполуки згідно з даним винаходом представлені формулою (Ia),



(Ia), де R₁, R₂ і R₄ визначені у будь-якому з описаних варіантів здійснення.

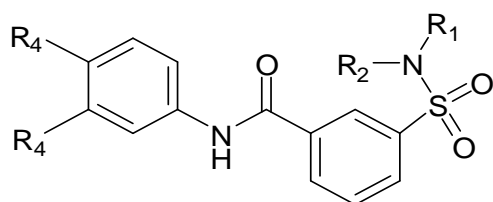
У додатковому варіанті здійснення такі сполуки представлені формулою (Ib),



(Ib),

де R₁, R₂, R₄ визначені у будь-якому з описаних варіантів здійснення, а R₃ вибраний з групи, що включає водень, галоген, C₁-C₃алкіл, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃. У переважному варіанті здійснення R₃ являє собою фтор або водень, більш переважно водень.

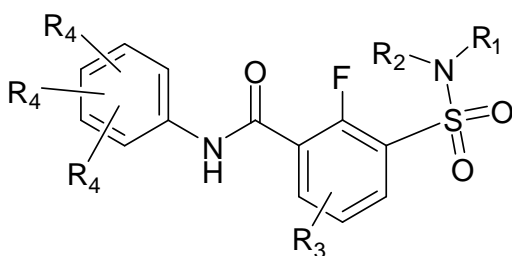
У ще одному додатковому варіанті здійснення сполуки представлені формулою (Ic),



(Ic),

де R₁, R₂ і R₄ визначені у будь-якому з описаних варіантів здійснення.

В одному додатковому варіанті здійснення сполуки згідно з даним винаходом представлені формулою (Id),

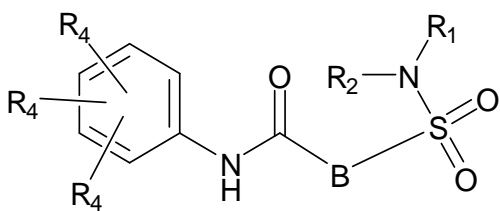


(Id),

де R₁, R₂ і R₄ визначені у будь-якому з описаних варіантів здійснення, а R₃ вибраний з групи, що включає водень, галоген, C₁-С₃алкіл, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃.

У переважному варіанті здійснення сполуки згідно з даним винаходом передбачаються для застосування при попередженні або лікуванні HBV-інфекції у ссавця.

У додатковому аспекті даний винахід відноситься до сполук, які можуть бути представлені формулою (I):



(I),

або їх стереоізомерної або таутомерної форми, де

В являє собою моноциклічне 5-6-членне ароматичне кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S і N, при цьому таке 5-6-членне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-С₃алкілу, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

R₁ являє собою водень або C₁-С₃алкіл;

R₂ являє собою C₁-С₆алкіл, C₁-С₃алкіл-R₅, бензил, C(=O)-R₅, CFH₂, CF₂H, CF₃ або 3-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S та N, при цьому таке 3-7-членне насичене кільце або C₁-С₆алкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-С₄алкілокси, оксо, C(=O)-C₁-С₃алкілу, C₁-С₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

або R₁ та R₂ разом з азотом, до якого вони приєднуються, утворюють фрагмент 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5] або 5-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька додаткових гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S і N, при цьому таке 5-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-С₄алкілокси, оксо, C(=O)-C₁-С₃алкілу, C₁-С₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃;

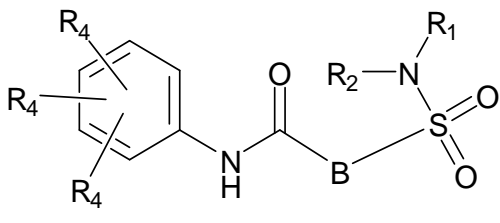
кожний R₄ незалежно вибраний з водню, галогену, C₁-С₄алкілокси, C₁-С₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, HC≡C або 3-5-членного насиченого кільця, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O та N;

R₅ являє собою C₁-С₆алкіл, CFH₂, CF₂H, CF₃ або 3-7-членне насичене кільце, що

необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S та N, при цьому таке 3-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

або їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату. Ці сполуки особливо прийнятні для застосування при попередженні або лікуванні HBV-інфекції у ссавця.

У додатковому аспекті даний винахід відноситься до сполук формули (I),



(I),

або їх стереоізомерної або таутомерної форми, де

В являє собою моноциклічне 5-6-членне ароматичне кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S і N, при цьому таке 5-6-членне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₃алкілу, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

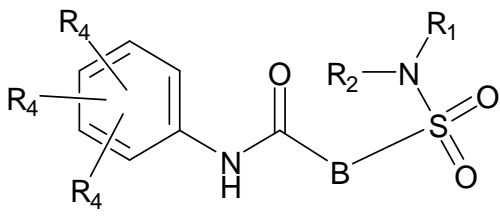
R₁ являє собою водень або C₁-C₃алкіл;

R₂ являє собою 4-7-членне насичене кільце, що складається з атомів вуглецю та одного або декількох гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O або S, при цьому таке 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

кожний R₄ незалежно вибраний з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, HC≡C або 3-5-членного насиченого кільця, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O і N;

або їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

Даний винахід, крім того, відноситься до сполуки формули (I),



(I),

або її стереоізомерної або таутомерної форми, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

В являє собою моноциклічне 5-6-членне ароматичне кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S і N, при цьому таке 5-6-членне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₃алкілу, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃;

R₁ являє собою водень або C₁-C₃алкіл;

R₂ являє собою C₁-C₆алкіл, C₁-C₃алкіл-R₅, бензил, C(=O)-R₅, CFH₂, CF₂H, CF₃ або 3-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S і N, при цьому таке 3-7-членне насичене кільце або C₁-C₆алкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃;

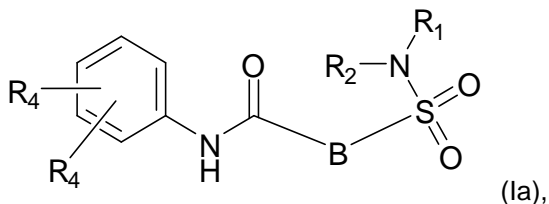
або R₁ та R₂ разом з азотом, до якого вони приєднуються, утворюють фрагмент 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5] або 5-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька додаткових гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S і N, при цьому таке 5-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁-

С₄алкілокси, оксо, C(=O)-С₁-С₃алкілу, С₁-С₄алкілу, ОН, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃;

кожний R₄ незалежно вибраний з водню, галогену, С₁-С₄алкілокси, С₁-С₄алкілу, ОН, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, HC≡C або 3-5-членного насиченого кільця, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з О і N;

5 R₅ являє собою С₁-С₆алкіл, CFH₂, CF₂H, CF₃ або 3-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з О, S і N, при цьому таке 3-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, С₁-С₄алкілокси, оксо, C(=O)-С₁-С₃алкілу, С₁-С₄алкілу, ОН, CN,
10 CFH₂, CF₂H і CF₃;

Один додатковий варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполук, які можуть бути представлені формулою (Ia),



15 де R₁, R₂, B визначені вище, і кожний R₄ незалежно вибраний з водню, галогену, С₁-С₄алкілокси, С₁-С₄алкілу, ОН, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ або 3-5-членного насиченого кільця, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з О і N.

В одному варіанті здійснення R₂ являє собою 3-7-членне насичене кільце, що містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з О, S і
20 N, при цьому таке 3-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, С₁-С₄алкілокси, оксо, C(=O)-С₁-С₃алкілу, С₁-С₄алкілу, ОН, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃.

У ще одному варіанті здійснення R₂ являє собою 4-7-членне насичене кільце, що містить вуглець і один або декілька атомів кисню, при цьому таке 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, С₁-С₄алкілокси, C(=O)-С₁-С₃алкілу, С₁-С₄алкілу, ОН,
25 CN, CFH₂, CF₂H і CF₃.

В іншому варіанті здійснення R₁ і R₂ разом з азотом, до якого вони приєднуються, утворюють 5-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька додаткових гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з О, S і N, при цьому
30 таке 5-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, С₁-С₄алкілокси, оксо, C(=O)-С₁-С₃алкілу, С₁-С₄алкілу, ОН, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃.

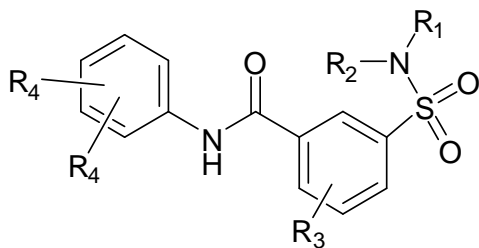
У переважному варіанті здійснення даного винаходу B являє собою феніл або тіофен, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, С₁-С₃алкілу, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃.

У вибраних сполуках згідно з даним винаходом або в сполуках для застосування при попередженні або лікуванні HBV-інфекції у ссавця щонайменше один R₄ являє собою фтор, С₁-С₃алкіл, CHF₂ або циклопропіл.

40 Переважно, щонайменше один R₄ являє собою метил, ізопропіл або циклопропіл. В іншому варіанті здійснення один R₄ являє собою метил, ізопропіл або циклопропіл, а інший R₄ являє собою фтор або водень. R₄ переважно перебуває в мета та/або пара-положенні (положення визначається від -N~).

Один конкретний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (I), де один R₄ в пара-положенні являє собою фтор, а інший R₄ в мета-положенні являє собою фтор або метил (положення визначається від -N~).
45

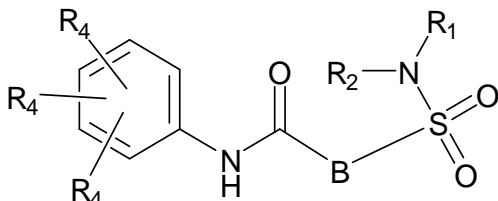
Один додатковий варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполук, які можуть бути представлені формулою (Ib),



(Ib),

де R_1 , R_2 , R_4 визначені вище, а R_3 вибраний з групи, що включає водень, галоген, C_1 - C_3 алкіл, CN, CFH_2 , CF_2H , CF_3 . У переважному варіанті здійснення R_3 являє собою фтор або водень.

5 Даний винахід, крім того, відноситься до сполук формули (I),



(I),

або їх стереоізомерної або таутомерної форми, де

В являє собою моноциклічне 5-6-членне ароматичне кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O, S і N, при цьому таке 5-6-членне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C_1 - C_3 алкілу, CN, CFH_2 , CF_2H і CF_3 ;

R_1 являє собою водень або C_1 - C_3 алкіл;

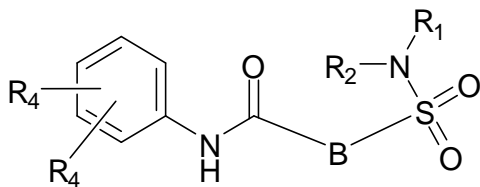
15 R_2 являє собою C_1 - C_3 алкіл- R_6 або 4-7-членне насичене кільце, що складається з атомів вуглецю і одного або декількох гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O або S, при цьому таке 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C_1 - C_4 алкілокси, оксо, $C(=O)$ - C_1 - C_3 алкілу, C_1 - C_4 алкілу, OH, CN, CFH_2 , CF_2H і CF_3 ;

20 кожний R_4 незалежно вибраний з водню, галогену, C_1 - C_4 алкілокси, C_1 - C_4 алкілу, OH, CN, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , $HC\equiv C$ або 3-5-членного насиченого кільця, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O і N;

25 R_6 являє собою 4-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O або S, при цьому таке 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C_1 - C_4 алкілокси, оксо, $C(=O)$ - C_1 - C_3 алкілу, C_1 - C_4 алкілу, OH, CN, CFH_2 , CF_2H і CF_3 ;

або їх фармацевтично прийнятної солі або сольовату.

30 Один додатковий варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполук, які можуть бути представлені формулою (Ia),



(Ia),

35 де R_1 , R_2 , B визначені вище, і кожний R_4 незалежно вибраний з водню, галогену, C_1 - C_4 алкілокси, C_1 - C_4 алкілу, OH, CN, CFH_2 , CF_2H , CF_3 або 3-5-членного насиченого кільця, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O і N.

40 В одному варіанті здійснення R_2 являє собою C_1 - C_3 алкіл- R_6 або 4-7-членне насичене кільце, що складається з атомів вуглецю і одного або декількох гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з O або S, при цьому таке 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C_1 - C_4 алкілокси, оксо, $C(=O)$ - C_1 - C_3 алкілу, C_1 - C_4 алкілу,

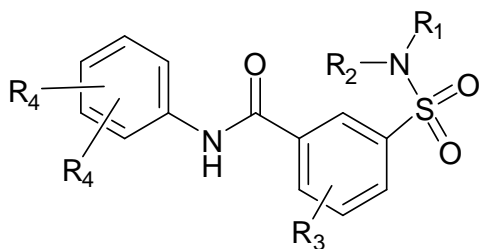
ОН, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃.

У переважному варіанті здійснення в сполуках згідно з даним винаходом В являє собою феніл або тіофен, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, С₁-С₃алкілу, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃.

У вибраних сполуках згідно з даним винаходом щонайменше один R₄ являє собою фтор, С₁-С₃алкіл, CHF₂ або циклопропіл. Переважно, щонайменше один R₄ являє собою метил, ізопропіл або циклопропіл. В іншому варіанті здійснення один R₄ являє собою метил, ізопропіл або циклопропіл, а інший R₄ являє собою фтор або водень. R₄ переважно перебуває в мета та/або пара-положенні.

Один конкретний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (I), де один R₄ в пара-положенні являє собою фтор, а інший R₄ в мета-положенні являє собою фтор або метил.

Один додатковий варіант здійснення сполук згідно з даним винаходом відноситься до сполук формули (Ib),



(Ib),

де R₁ являє собою водень або С₁-С₃алкіл;

R₂ являє собою С₁-С₃алкіл-R₆ або 4-7-членне насичене кільце, що складається з атомів вуглецю і одного або декількох гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з О або S, при цьому таке 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, С₁-С₄алкілокси, оксо, C(=O)-С₁-С₃алкілу, С₁-С₄алкілу, ОН, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃;

кожний R₄ незалежно вибраний з водню, галогену, С₁-С₄алкілокси, С₁-С₄алкілу, ОН, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ або 3-5-членного насиченого кільця, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з О і N;

R₆ являє собою 4-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з О або S, при цьому таке 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, С₁-С₄алкілокси, оксо, C(=O)-С₁-С₃алкілу, С₁-С₄алкілу, ОН, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃;

R₃ вибраний з групи, що включає водень, галоген, С₁-С₃алкіл, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃. У переважному варіанті здійснення R₃ являє собою фтор або водень.

В одному варіанті здійснення R₆ являє собою 4-7-членне насичене кільце, що складається з атомів вуглецю і одного або декількох гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з О або S, при цьому таке 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, С₁-С₄алкілокси, оксо, C(=O)-С₁-С₃алкілу, С₁-С₄алкілу, ОН, CN, CFH₂, CF₂H і CF₃.

Наступні комбінації будь-яких додаткових або переважних варіантів здійснення також охоплюються обсягом даного винаходу.

Переважними сполуками згідно з даним винаходом є сполуки або їх стереоізомерна або таутомерна форма з формулою або посиланням на формулу, вибрану з наступних таблиць 1 і 2,

Таблиця 2

№ спол.	№ спол.	№ спол.	№ спол.	№ спол.	№ спол.	№ спол.	№ спол.
1	18	68	86	102	117	132	147
2	19	69	87	103	118	133	148
3	38	70	89	104	119	134	149
4	39	71	90	105	120	135	150
5	42	72	91	106	121	136	151
6	43	73	92	107	122	137	152
7	45	74	93	108	123	138	153
8	46	76	94	109	124	139	154
9	48	77	95	110	125	140	155
10	56	79	96	111	126	141	156
11	63	81	97	112	127	142	157
12	64	82	98	113	128	143	158
14	65	83	99	114	129	144	159
16	66	84	100	115	130	145	160
17	67	85	101	116	131	146	161
162	173	184	193	204	215	226	237
163	174	184a	194	205	216	227	238
164	175	184b	195	206	217	228	239
165	176	185	196	207	218	229	240
166	177	186	197	208	219	230	241
167	178	187	198	209	220	231	242
168	179	188	199	210	221	232	243
169	180	189	200	211	222	233	
170	181	190	201	212	223	234	
171	182	191	202	213	224	235	
172	183	192	203	214	225	236	

або їх фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

- 5 У додатковому аспекті даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить терапевтично або профілактично ефективну кількість сполуки формули (I), як визначено в даному документі, і фармацевтично прийнятний носій. Профілактично ефективна кількість у даному контексті являє собою кількість, достатню для попередження HBV-інфекції у суб'єктів, що зазнають ризику інфікування. Терапевтично ефективна кількість в даному контексті являє собою кількість, достатню для стабілізації HBV-інфекції, для послаблення HBV-інфекції або для усунення HBV-інфекції у інфікованих суб'єктів. У наступному додатковому аспекті даний винахід відноситься до способу одержання фармацевтичної композиції, як визначено в даному документі, який включає ретельне перемішування фармацевтично прийнятного носія з терапевтично або профілактично ефективною кількістю сполуки формули (I), як визначено в даному документі.

- 15 Таким чином, сполуки згідно з даним винаходом або будь-яка їх підгрупа можуть бути складені в різні фармацевтичні форми для цілей введення. В якості придатних композицій можуть бути згадані всі композиції, що зазвичай використовуються для системного введення лікарських засобів. Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом ефективну кількість конкретної сполуки, необов'язково в формі солі приєднання, в якості активного інгредієнта об'єднують в однорідну суміш з фармацевтично прийнятним носієм, при цьому носій може набувати широкого різноманіття форм в залежності від форми препарату, необхідного для введення. Дані фармацевтичні композиції є необхідними в одиничній лікарській формі, придатній, зокрема, для введення перорально, ректально, черезшкірно або шляхом

парентеральної ін'єкції. Наприклад, під час одержання композицій у вигляді пероральної лікарської форми можна використовувати будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти тощо, у випадку пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, змащувальні речовини, зв'язувальні речовини, розпушувачі тощо, у випадку порошків, пілюль, капсул і таблеток. Через простоту введення таблетки і капсули являють собою найбільш переважні пероральні форми одиниці дозування, у випадку яких застосовуються тверді фармацевтичні носії. У випадку композицій для парентерального застосування носій буде, як правило, щонайменше в значній мірі включати стерильну воду, хоча може включати і інші інгредієнти, наприклад, для покращення розчинності. Наприклад, можуть бути одержані розчини для ін'єкцій, в яких носій включає фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину і розчину глюкози. Також можуть бути одержані суспензії для ін'єкцій, у випадку яких можна використовувати придатні рідкі носії, суспендувальні засоби тощо. Також включені препарати в твердій формі, які призначені для перетворення, безпосередньо перед застосуванням, на препарати в рідкій формі. У композиціях, придатних для черезшкірного введення, носій необов'язково включає речовину, що сприяє проникненню, та/або придатний змочувальний засіб, необов'язково в комбінації з придатними добавками будь-якої природи в мінімальних пропорціях, при цьому добавки не здійснюють значний шкідливий вплив на шкіру. Сполуки за даним винаходом також можуть бути введені шляхом пероральної інгаляції або інсуфляції в формі розчину, суспензії або сухого порошку з використанням будь-якої системи доставки, відомої з рівня техніки.

Особливо переважним є складання вищезазначених фармацевтичних композицій в одиничній лікарській формі для простоти введення і рівномірності дозування. Одинична лікарська форма, що застосовується в даному документі, відноситься до фізично окремих одиниць, придатних в якості одиничних доз, при цьому кожна одиниця містить попередньо встановлену кількість активного інгредієнта, розраховану для одержання необхідного терапевтичного ефекту в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиничних лікарських форм є таблетки (у тому числі подільні таблетки або покриті таблетки), капсули, пілюлі, супозиторії, пакетики з порошком, пластинки, розчини або суспензії для ін'єкцій тощо, а також їх окремі великі кількості.

Сполуки формули (I) є активними в якості інгібіторів циклу реплікації HBV, і їх можна застосовувати при лікуванні та профілактиці HBV-інфекції або захворювань, пов'язаних з HBV. Останні включають прогресуючі фіброз, запалення і некроз печінки, що призводять до цирозу, кінцевої стадії захворювання печінки, і гепатоцелюлярну карциному.

Завдяки їх противірусним властивостям, зокрема, їх властивостям, спрямованим проти HBV, сполуки формули (I) або будь-яка їх підгрупа є активними в якості інгібіторів циклу реплікації HBV, і їх можна застосовувати, зокрема, при лікуванні теплокровних тварин, зокрема, людей, інфікованих HBV, і при профілактиці HBV-інфекцій. Крім того, даний винахід відноситься до способу лікування теплокровної тварини, зокрема, людини, інфікованої HBV або з ризиком HBV-інфекції, при цьому зазначений спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

Сполуки формули (I), визначені в даному документі, таким чином, можна використовувати в якості медичного препарату, зокрема, в якості медичного препарату для лікування або попередження HBV-інфекції. Зазначене застосування в якості медичного препарату або спосіб лікування включають систематичне введення суб'єктам, інфікованим HBV, або суб'єктам, сприйнятливим до HBV-інфекції, кількості, ефективної для боротьби зі станами, пов'язаними з HBV-інфекцією, або кількості, ефективної для попередження HBV-інфекції.

Даний винахід також відноситься до застосування сполук згідно з даним винаходом при виготовленні ліків для лікування або попередження HBV-інфекції. Загалом передбачається, що противірусна ефективна добова кількість повинна становити від приблизно 0,01 до приблизно 50 мг/кг або від приблизно 0,01 до приблизно 30 мг/кг маси тіла. Може бути доцільним введення необхідної дози у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше частин дози при придатних інтервалах протягом дня. Зазначені частини дози можуть бути складені у вигляді одиничних лікарських форм, наприклад, таких, що містять від приблизно 1 до приблизно 500 мг, або від приблизно 1 до приблизно 300 мг, або від приблизно 1 до приблизно 100 мг, або від приблизно 2 до приблизно 50 мг активного інгредієнта на одиничну лікарську форму.

Даний винахід також відноситься до комбінацій сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи, як визначено в даному документі, з іншим засобом проти HBV. Термін "комбінація" може відноситися до продукту або набору, що містить (а) сполуку формули (I), визначену вище, і (b) щонайменше одну іншу сполуку, здатну лікувати HBV-інфекцію (в даному документі

позначену засобом проти HBV), у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні HBV-інфекцій. У варіанті здійснення даний винахід відноситься до комбінації сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи щонайменше з одним засобом проти HBV. У конкретному варіанті здійснення даний винахід відноситься до комбінації сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи щонайменше з двома засобами проти HBV. У конкретному варіанті здійснення даний винахід відноситься до комбінації сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи щонайменше з трьома засобами проти HBV. У конкретному варіанті здійснення даний винахід відноситься до комбінації сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи щонайменше з чотирма засобами проти HBV.

Комбінацію відомих раніше засобів проти HBV, таких як інтерферон- α (IFN- α), пегільований інтерферон- α , ЗТС, адефовір або їх комбінація, і сполуку формули (I) або будь-якої її підгрупи можна застосовувати в якості медичного препарату в комбінованій терапії.

Загальний синтез

Сполука формули (I) може бути синтезована, як описано на загальних схемах 1-7.

Хлорид карбонової кислоти загальної формули II може селективно реагувати з аніліном загальної формули III, наприклад, в органічному розчиннику, такому як CH_2Cl_2 , у присутності органічної основи, такої як триетиламін або DIPEA (N, N-діізопропілетиламін), або, в якості іншого прикладу, за допомогою додавання аніліну III до толуолового розчину, який нагрівають зі зворотним холодильником, сполуки II, в результаті чого утворюється сполука IV. Залишкова функціональна група хлориду сульфенової кислоти в сполуці IV потім реагує з аміном загальної формули V, в результаті чого утворюється сполука загальної формули (I). В якості альтернативи, сполука загальної формули (I) може бути одержана, як описано на схемі 2. У цьому випадку хлорид сульфенової кислоти VI реагує з аміном загальної формули V, наприклад, в органічному розчиннику, такому як CH_2Cl_2 , у присутності органічної основи, такої як триетиламін або DIPEA, або, в якості іншого прикладу, в присутності Na_2CO_3 в суміші $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$. Утворена сполука VII з'єднується з аніліном загальної формули III в присутності активуючого реагенту, такого як, наприклад, HATU, і органічної основи, такої як триетиламін або DIPEA.

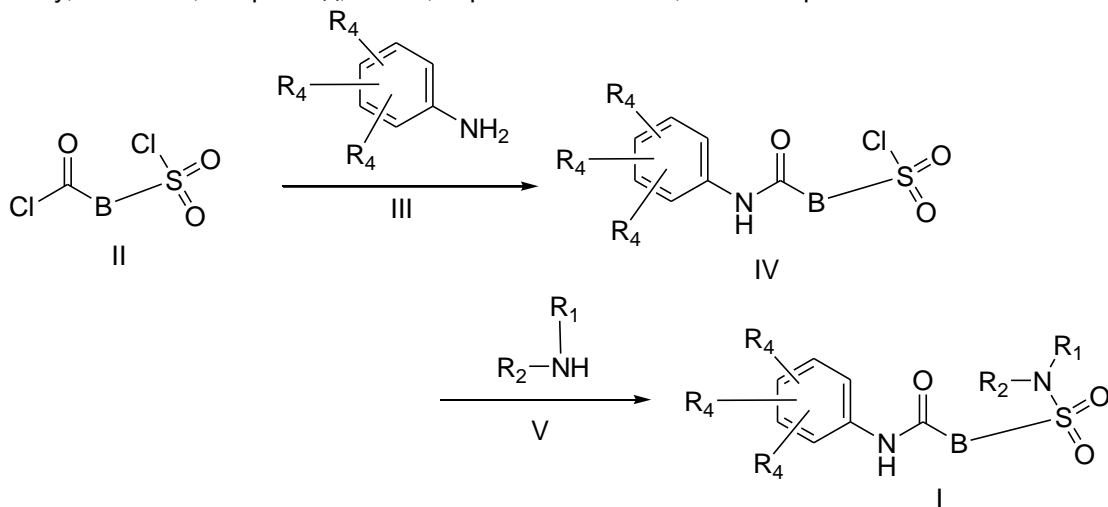


Схема 1

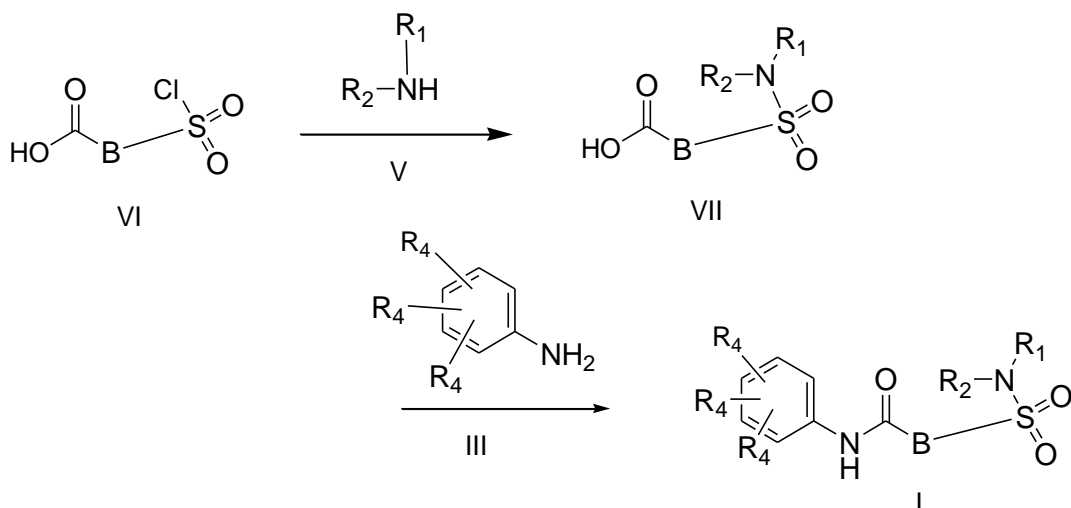


Схема 2

Загальний синтез сполук формул IX і X описаний на схемі 3. Проміжна сполука IV реагує з аміаком з утворенням сполуки формули VIII. Потім ця проміжна сполука може бути перетворена на сполуку формули IX шляхом реакції з карбонілхлоридом, наприклад, циклогексанкарбонілхлоридом, в присутності SiO_2 і H_2SO_4 при нагріванні зі зворотним холодильником в CHCl_3 . Потім сполука загальної формули IX може бути перетворена на сполуку формули X. У випадку, якщо R_1 еквівалентний Me, це може бути виконано шляхом реакції IX з TMSCHN_2 в $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

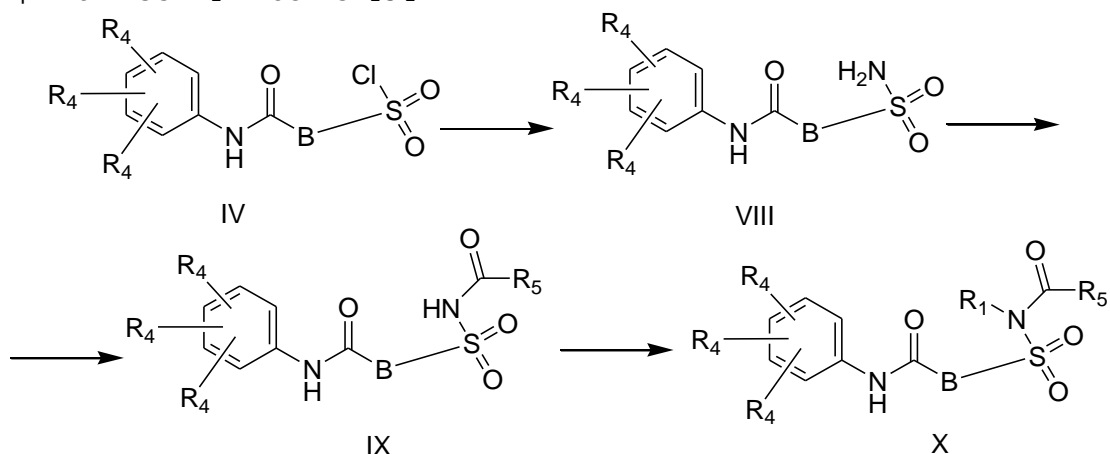


Схема 3

В іншому прикладі сполука IV може реагувати з амінокислотою XI в присутності основи, такої як NaOH, з утворенням сполуки XII, як описано на схемі 4. Потім ця проміжна сполука XII необов'язково може бути циклізована в сполуку XIII, наприклад, шляхом нагрівання з оцтовим ангідридом і KOAc в толуолі, або перетворення карбонової кислоти на хлорангідрид з наступною циклізацією в присутності основи, такої як триетиламін. Придатними прикладами амінокислот структури XI є похідні 5-амінопентанової кислоти або 4-амінобутанової кислоти.

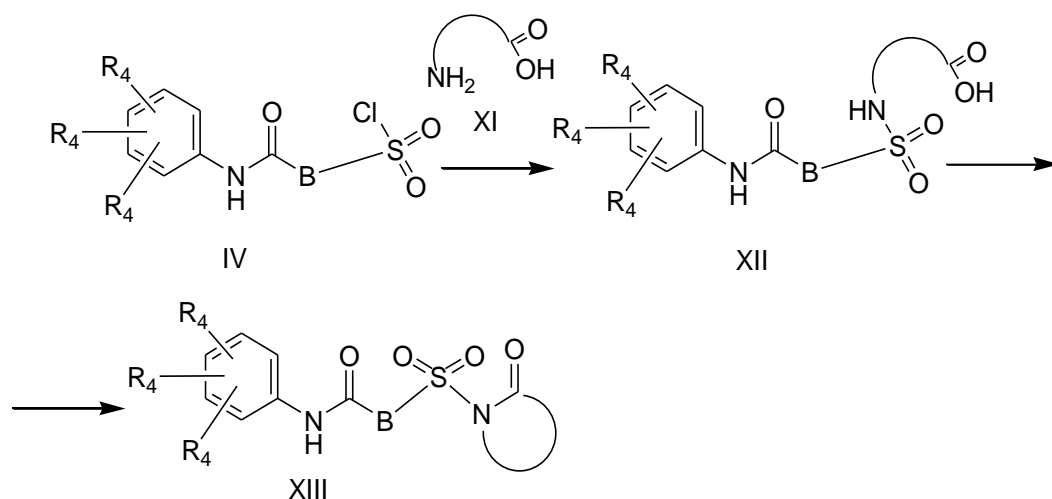


Схема 4

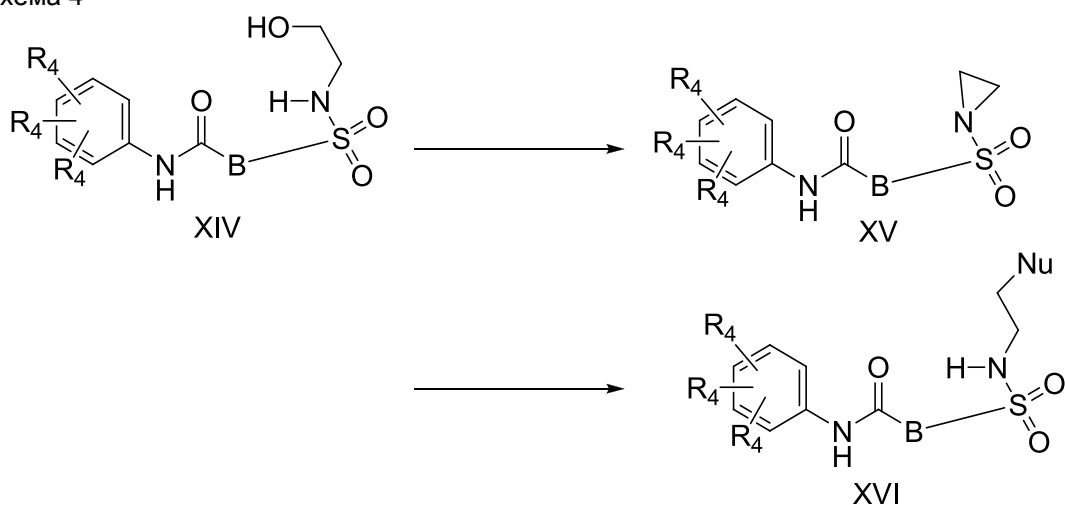


Схема 5

- 5 Шлях синтезу сполук загальної формули XVI описаний на схемі 5. Аміноетанолова похідна XIV, одержана як описано на схемі 1 для сполук загальної формули (I), перетворюється на азиридинову похідну XV шляхом обробки діетилдіазен-1,2-дикарбоксилатом і PPh_3 в THF. Азиридин загальної формули XV реагує з нуклеофілом Nu з утворенням сполуки загальної формули XVI. Прикладами таких нуклеофілів (Nu) є, без обмеження, морфолін та 1-метилпіперазин. Прикладами сполуки, синтезованої згідно зі способом, описаним на схемі 5, є сполуки 116 і 117.
- 10

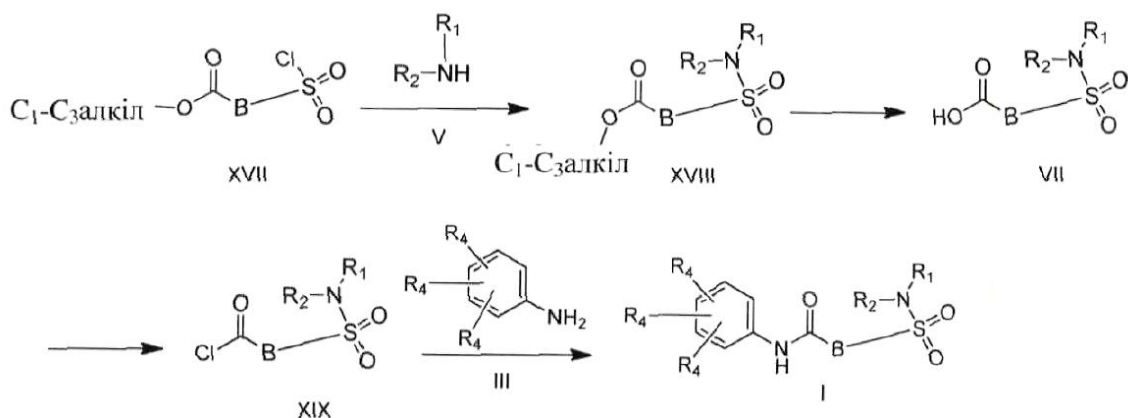


Схема 6

- 15 Альтернативний спосіб синтезу сполук загальної формули VII здійснюється за допомогою складного ефіру XVII, як описано на схемі 6. Реакція XVII з аміном V, наприклад, в органічному

розчиннику, такому як CH_2Cl_2 або THF, в присутності органічної основи, такої як, наприклад, триетиламін або DIPEA, з наступним гідролізом складного ефіру, наприклад, за допомогою LiOH в THF/ H_2O , а потім з підкисленням, дає в результаті сполуку загальної формули VII. Сполука загальної формули VII, одержана згідно зі схемою 2 або схемою 6, може бути перетворена на хлорангідрид формули XIX, наприклад, шляхом обробки оксалілхлоридом або тіонілхлоридом. Сполука загальної формули XIX потім може бути перетворена на сполуку загальної формули (I) шляхом реакції з аніліном загальної формули III.

Сполука загальної формули VI може бути перетворена на сполуку загальної формули II, наприклад, шляхом обробки оксалілхлоридом в CH_2Cl_2 .

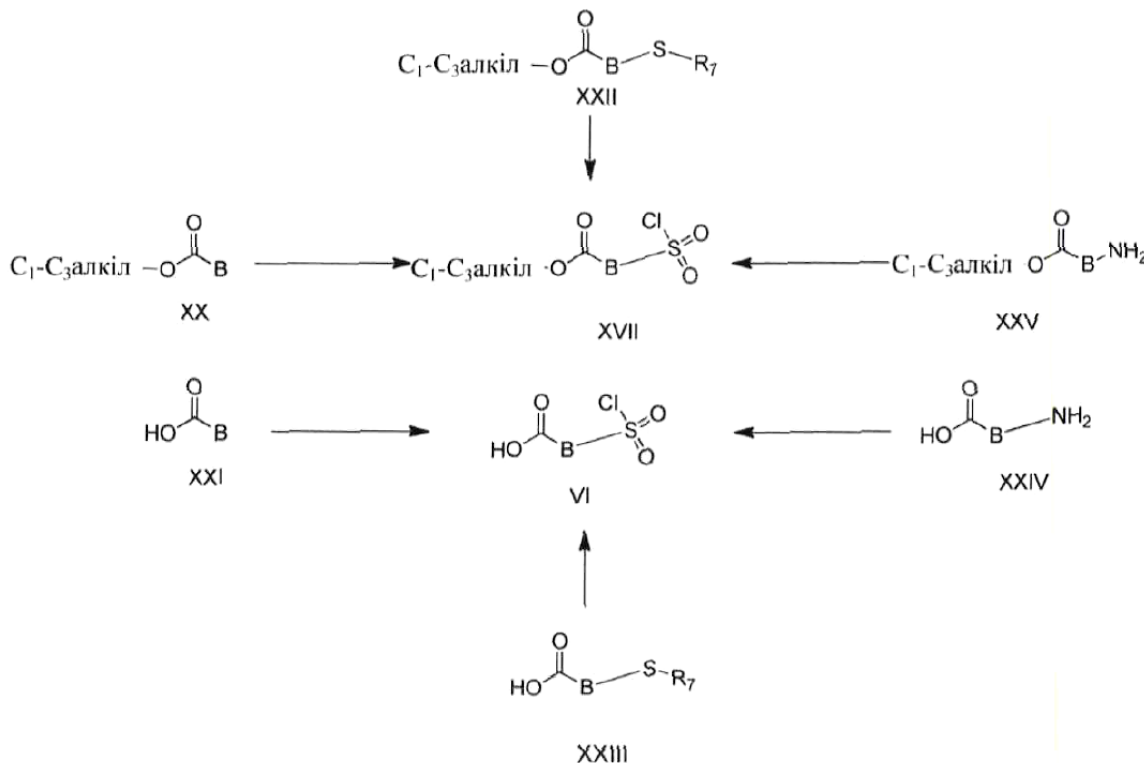


Схема 7

Можливі шляхи синтезу для сполук загальної формули XVII або VI описані на схемі 7 і далі проілюстровані в експериментальному розділі. Хлорсульфонування карбонових кислот XXI або складних ефірів карбонових кислот XX може давати в результаті сполуки загальної формули VI або XVII, відповідно, наприклад, шляхом обробки хлорсульфоновою кислотою (наприклад, як в огляді Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements Vol. 56, Iss. 1-4, 1991). В якості альтернативи, сполуки загальної формули XXV або XXIV можуть бути перетворені на сполуку загальної формули XVII і VI, відповідно, шляхом перетворення на відповідні солі діазонію (наприклад, за допомогою NaNO_2/HCl), з наступним перетворенням солі діазонію на сульфонілхлорид (наприклад, за допомогою SO_2/CuCl) (наприклад, як описано в Organic Process Research & Development, 13(5), 875-879; 2009). В якості альтернативи, сполуки загальної формули XXII і XXIII (з R_7 , що являє собою H, бензил або метил) можуть бути перетворені на сполуку загальної формули XVII і VI, відповідно, наприклад, шляхом обробки Cl_2 або N-хлорсукцинимідом в $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$.

Замісники, представлені R_4 , у цьому розділі загального синтезу повинні включати будь-який замісник або здатні до реакції частинки, прийнятні для перетворення на будь-який замісник R_4 згідно з даним винаходом без зайвих труднощів для фахівця в даній галузі техніки.

Сполуки, конкретно не описані в наведеному нижче розділі синтезу сполук, можуть бути синтезовані згідно з вищенаведеними схемами 1-7 та придбані комерційним шляхом.

Синтез сполук

Способи LC-MS

Спосіб А. Рухома фаза А: H_2O (0,1 % TFA; В: CH_3CN (0,05 % TFA). Час припинення: 10 хвилин; час градієнтного елюювання (хвилини) [%A/%B] 0,0 [100/0] - 1 [100/0] - 5 [40/60] - 7,5 [40/60] - 8,0 [100/0]; потік: 0,8 мл/хвилину; температура колонки: 50 °C, YMC-PACK ODS-AQ, 50×2,0 мм, 5 мкм.

Спосіб В. Рухома фаза А: H₂O (0,1 % TFA; В: CH₃CN (0,05 % TFA). Час припинення: 10 хвилин; час градієнтного елюювання (хвилини) [%A/%B] 0,0 [90/10] - 0,8 [90/10] - 4,5 [20/80] - 7,5 [20/80] - 8,0 [90/10]; потік: 0,8 мл/хвилина; температура колонки: 50 °C, YMC-PACK ODS-AQ, 50×2,0 мм, 5 мкм.

5 Спосіб С. Рухома фаза А: H₂O (0,1 % TFA); В: CH₃CN (0,05 % TFA). Час припинення: 10 хвилин; час градієнтного елюювання (хвилини) [%A/%B] 0,0 [90/10] - 0,8 [90/10] - 4,5 [20/80] - 7,5 [20/80]; 9,5 [90/10], потік: 0,8 мл/хвилина; температура колонки: 50 °C; Agilent TC-C18, 50×2,1 мм, 5 мкм.

10 Спосіб D: Рухома фаза А: H₂O (0,05 % NH₃·H₂O); В: CH₃CN. Час припинення: 10 хвилин; час градієнтного елюювання (хвилини) [%A/%B] 0,0 [100/0] - 1 [100/0] - 5 [40/60] - 7,5 [40/60] - 8 [100/0], потік: 0,8 мл/хвилина; температура колонки: 40 °C, XBridge Shield-RP18, 50×2,1 мм, 5 мкм.

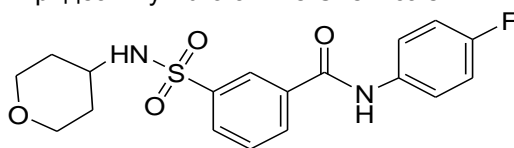
15 Спосіб Е. Рухома фаза А: H₂O (0,1 % TFA; В: CH₃CN (0,05 % TFA). Час припинення: 10 хвилин; час перерви: 0,5 хвилини; час градієнтного елюювання (хвилини) [%A/%B] 0 [100/0] - 1 [100/0] - 5 [40/60] - 7,5 [15/85] - 9,5 [100/10]; потік: 0,8 мл/хвилина; температура колонки: 50 °C, Agilent TC-C18, 50×2,1 мм, 5 мкм.

20 Спосіб F. Вимірювання в ході LC проводили з використанням системи Acquity UPLC (Waters) з нагрівником колонки (встановленим на 55 °C). Обернено-фазову UPLC (високоєфективну рідинну хроматографію) здійснювали на колонці C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; Waters Acquity) з гібридом містковим етилсилоксаном/діоксидом кремнію (BEH) при швидкості потоку 0,8 мл/хвилина. Дві рухомі фази (10 мМ ацетат амонію в суміші H₂O/ацетонітрил 95/5; рухома фаза В: ацетонітрил) застосовували для виконання умови градієнта від 95 % А і 5 % В до 5 % А і 95 % В за 1,3 хвилини при утриманні протягом 0,3 хвилини. Використовували об'єм проби, яку вводили, 0,5 мкл. Напруга на конусі становила 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

30 Спосіб G. Вимірювання в ході LC проводили з використанням Acquity UPLC (Waters) з нагрівником колонки (встановленим на 55 °C). Обернено-фазову UPLC (високоєфективну рідинну хроматографію) здійснювали на колонці Acquity UPLC HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 × 100 мм; Waters Acquity) при швидкості потоку 0,8 мл/хвилина. Дві рухомі фази (А: 10 мМ ацетат амонію в суміші H₂O/ацетонітрил 95/5; рухома фаза В: ацетонітрил) застосовували для виконання умови градієнта від 100 % А і 0 % В до 5 % А і 95 % В за 2,1 хвилини і після цього до 0 % А і 100 % В за 0,9 хвилини, до 5 % А і 95 % В за 0,5 хвилини. Використовували об'єм проби, яку вводили, 1 мкл. Напруга на конусі становила 30 В для режиму позитивної іонізації і 30 В для режиму негативної іонізації.

35 Спосіб H. Обернено-фазову HPLC проводили на колонці Atlantis C18 (3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) з об'ємною швидкістю потоку 1,6 мл/хвилина. Нагрівник колонки встановлювали на 45 °C. Дві рухомі фази (рухома фаза А: 70 % метанол + 30 % H₂O; рухома фаза В: 0,1 % мурашина кислота у H₂O/метанолі 95/5) застосовували для додержання умови градієнта від 100 % В до 5 % В+95 % А за 9 хвилин і підтримували ці умови протягом 3 хвилин. Використовували об'єм проби, яку вводили, 10 мкл. Напруга на конусі становила 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

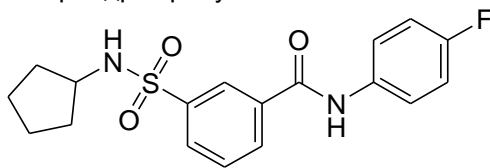
Сполуки 21, 49-55, 57-62 придбали у Aurora Fine Chemicals.



Сполука 1

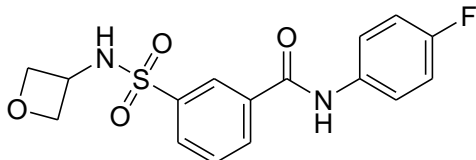
45 3-(Хлорсульфоніл)бензоїлхлорид (207 мг, 1 ммоль) розчиняли в дихлорметані (3 мл) і додавали 4-фторанілін (111 мг, 1,0 ммоль) і триетиламін (112 мг, 1,0 ммоль) в дихлорметані (2 мл) до суміші при 0 °C. Потім суміш перемішували при 20 °C протягом 1 години. До цієї реакційної суміші, що містить 3-(4-фторфенілкарбамоїл)бензол-1-сульфонілхлорид, при 0 °C додавали розчин триетиламіну (121 мг, 1,2 ммоль) і 4-амінотетрагідропірану (88 мг, 0,861 ммоль) в дихлорметані (3 мл). Суміш перемішували при 20 °C протягом 1 години. Розчинник видаляли in vacuo. Залишок очищали за допомогою високоєфективної рідинної хроматографії (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×20 мм * 5 мкм. А: H₂O+0,1 % TFA; В: MeCN). Фракції продукту збирали і органічний розчинник випарювали. Фракцію нейтралізували насиченим NaHCO₃. Суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням в результаті сполуки 1 (85,4 мг). Спосіб А; Rt: 4,88 хвилини, маса/заряд: 379,2 (M+H)⁺, точна маса: 378,1.

Наступні сполуки одержували подібно до сполуки 1 з використанням відповідних амінів замість 4-амінотетрагідропірану:



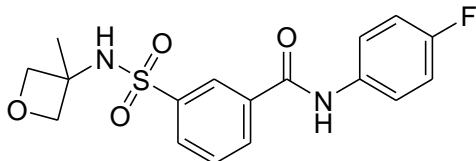
Сполука 2

Спосіб В; Rt: 4,27 хвилини, маса/заряд: 363,1 (M+H)⁺, точна маса: 362,1.



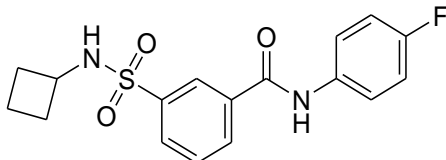
5 Сполука 3

Спосіб А; Rt: 4,64 хвилини, маса/заряд: 351,1 (M+H)⁺, точна маса: 350,1.



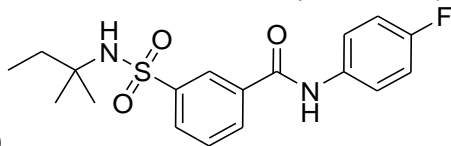
Сполука 4

Спосіб А; Rt: 4,87 хвилини, маса/заряд: 365,1 (M+H)⁺, точна маса: 364,1.



Сполука 5

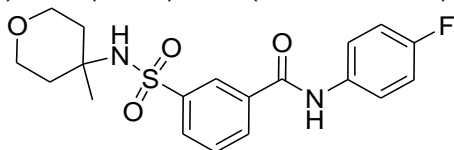
10 Спосіб А; Rt: 5,32 хвилини, маса/заряд: 349,1 (M+H)⁺, точна маса: 348,1.



Сполука 79

Спосіб А; Rt: 5,39 хвилини, маса/заряд: 365,2 (M+H)⁺, точна маса: 364,1.

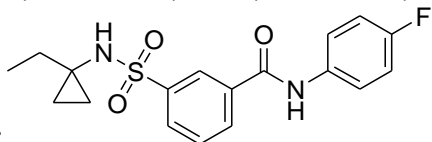
15 ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,37 (1 H, t, J=1,5 Гц), 8,16 (1 H, br. s,), 8,11 (1 H, dm, J=8,0 Гц), 8,05 (1 H, dm, J=8,0 Гц), 7,57-7,70 (3 H, m), 7,08 (2 H, t, J=8,7 Гц), 4,78 (1 H, s), 1,55 (2 H, q, J=7,5 Гц), 1,18 (6 H, s), 0,84 (3 H, t, J=7,5 Гц).



Сполука 83

Спосіб А; Rt: 4,20 хвилини, маса/заряд: 415,0 (M+Na)⁺. Точна маса: 392,1.

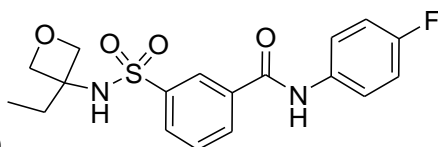
20 Очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/1 до 1/1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,57 (1 H, br. s), 8,33-8,47 (1 H, m), 8,19 (1 H, dm, J=7,5 Гц), 8,06 (1 H, dm, J=7,5 Гц), 7,72-7,85 (3 H, m), 7,66-7,73 (1 H, br. s), 7,12-7,31 (2 H, m), 3,42-3,58 (4 H, m), 1,71-1,92 (2 H, m), 1,27-1,50 (2 H, m), 1,06 (3 H, s).



Сполука 87

Спосіб В; Rt: 3,94 хвилини, маса/заряд: 363,1 (M+H)⁺, точна маса: 362,1.

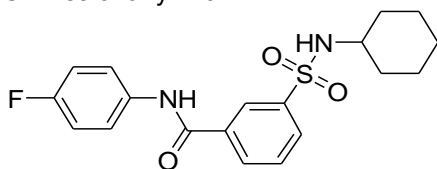
25 Очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії на RP-18 (елюент: CH₃CN у воді (0,1 % TFA) від 25 % до 55 %, об'єм/об'єм). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,34-0,42 (m, 2 H), 0,46-0,54 (m, 2H), 0,75(t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,28 (q, J=7,3 Гц, 2 H), 7,15-7,25 (m, 2 H) 7,67-7,83 (m, 3 H), 7,97 (d, J=8,3 Гц; 1 H), 8,14-8,25 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H).



Сполука 89

Спосіб Е; Rt: 4,83 хвилини, маса/заряд: 379,1 (M+H)⁺, точна маса: 378,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ ppm 10,60 (s, 1H), 8,48 (br. s., 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,04 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,74-7,87 (m, 3 H), 7,23 (t, J=9,0 Гц, 2 H), 4,51(d, J=6,5 Гц, 2 H), 4,20(d, J=6,5 Гц, 2 H), 1,84 (q, J=7,3 Гц, 2 H), 0,64(t, J=7,3 Гц, 3 H). Одержували подібно до того, як описано для сполуки 1, з використанням 3-етилкетан-3-аміну замість 4-амінотетрагідропірану. Синтез 3-етилкетан-3-аміну: 3-етилкетан-3-карбонову кислоту (3,0 г, 23,1 ммоль), DPPA (дифенілфосфорилазид, 7,61 г, 27,7 ммоль), триетиламін (3,0 г, 23,1 ммоль) і ВпОН (2,99 г, 27,7 ммоль) розчиняли в толуолі (50 мл). Суміш перемішували при 110 °С протягом ночі. Розчинник видаляли in vacuo. Додавали дихлорметан (50 мл). Суміш промивали за допомогою 1 н. HCl (20 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над Na₂SO₄. Розчинник видаляли in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: петролейний ефір/етилацетат від 100/1 до 60/40) з утворенням бензил-3-етилкетан-3-ілкарбамату (4,0 г). До розчину бензил-3-етилкетан-3-ілкарбамату (2,0 г, 8,5 ммоль) і циклогекса-1,4-дієну (1,02 г, 12,75 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали Pd-C (10 %, 0,2 г) в N₂. Суміш перемішували з продуванням H₂ при 25 °С протягом 4 годин. Після фільтрації фільтрат концентрували з утворенням 3-етилкетан-3-аміну (860 мг), який використовували як такий в наступній реакції.

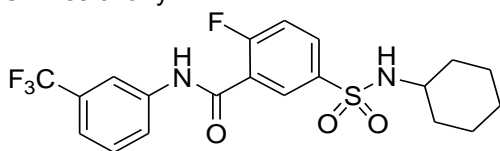
Синтез сполуки 6



Сполука 6

До розчину 3-(хлорсульфоніл)бензойної кислоти (1 г, 4,53 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) при 5 °С послідовно по краплях додавали циклогексанамін (0,899 г, 9,06 ммоль) і триетиламін (1,38 г, 13,60 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш промивали за допомогою 1 н. HCl (50 мл). Органічну фазу сушили над MgSO₄ і концентрували з утворенням 3-(N-циклогексилсульфамойл)бензойної кислоти у вигляді білої твердої речовини (1,2 г), яку використовували на наступному етапі без очищення. До розчину 3-(N-циклогексилсульфамойл)бензойної кислоти (1,2 г, 4,24 ммоль) в DMF (15 мл) при 5 °С послідовно додавали 4-фторанілін (0,52 г, 4,66 ммоль) і DIPEA (1,64 г, 12,71 ммоль). Суміш перемішували протягом 20 хвилин, а потім додавали HATU (1,93 г, 5,08 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали водний NaHCO₃ (50 мл), а потім EtOAc (50 мл). Органічний шар промивали за допомогою HCl (5 %; 50 мл) і сольового розчину. Органічний шар сушили за допомогою MgSO₄ і концентрували з утворенням залишку. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографічної колонки з силікагелем (петролейний ефір:EtOAc=2:1) з утворенням сполуки 6 у вигляді білої твердої речовини (850 мг). Спосіб В; Rt: 4,50 хвилини, маса/заряд: 377,2 (M+H)⁺, точна маса: 376,1.

Синтез сполуки 7



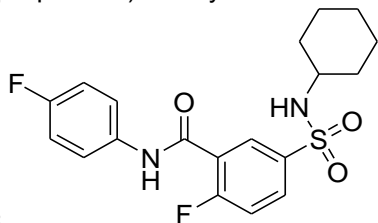
Сполука 7

До 5-(хлорсульфоніл)-2-фторбензойної кислоти (10 г, 41,91 ммоль) в EtOAc (150 мл) додавали циклогексанамін (12,47 г, 125,72 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і промивали 1 н. HCl (100 мл). Органічну фазу сушили над MgSO₄ і концентрували з утворенням 5-(N-циклогексилсульфамойл)-2-фторбензойної кислоти у вигляді білої твердої речовини (10,9 г), яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. До розчину 5-(N-циклогексилсульфамойл)-2-фторбензойної кислоти (1 г, 3,32 ммоль) в DMF (15 мл) послідовно додавали 3-(трифторметил)анілін (0,54 г, 3,32 ммоль) і DIPEA (1,29 г, 9,96 ммоль) при 5 °С. Суміш перемішували протягом 20 хвилин, а потім додавали HATU (1,51 г, 3,98 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали водний

NaHCO₃ (50 мл), а потім EtOAc (50 мл). Органічний шар промивали HCl (5 %) і сольовим розчином. Органічний шар сушили за допомогою MgSO₄, концентрували in vacuo і одержаний залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з утворенням сполуки 7 (902 мг) у вигляді білої твердої речовини. Спосіб B; Rt: 4,85 хвилини, маса/заряд: 445,2 (M+H)⁺, точна маса: 444,1.

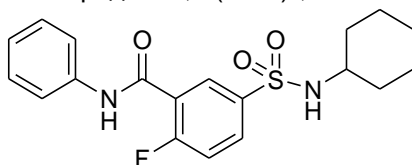
5 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,94 (1 H, br. s), 8,15-8,22 (1 H, m), 8,12 (1 H, dd, J=6,5, 2,5 Гц), 8,03 (1 H, ddd, J=9,0, 4,5, 2,5 Гц), 7,88-7,97 (1 H, m), 7,83 (1 H, d, J=7,5 Гц), 7,58-7,67 (2 H, m), 7,46-7,54 (1 H, m), 2,90-3,07 (1 H, m), 1,51-1,67 (4 H, m), 1,38-1,51 (1 H, m), 0,96-1,27 (5 H, m).

Приклади сполук, одержаних подібно до сполуки 7, з використанням відповідних анілінів замість 3-(трифторметил)аніліну



10 Сполука 18

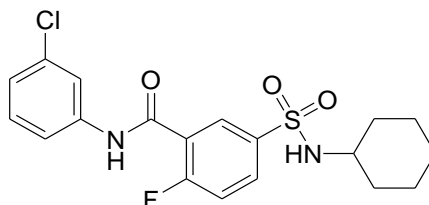
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,68 (1 H, br. s), 8,08 (1 H, dd, J=6,0, 2,5 Гц), 8,01 (1 H, ddd, J=8,5, 4,5, 2,5 Гц), 7,83 (1 H, br. s), 7,70-7,77 (2 H, m), 7,60 (1 H, app. t, J=9,0 Гц), 7,18-7,27 (2 H, m), 2,90-3,07 (1 H, m), 1,53-1,67 (4 H, m), 1,40-1,53 (1 H, m), 0,96-1,25 (5 H, m). Спосіб C; Rt: 4,21 хвилини, маса/заряд: 395,1 (M+H)⁺, точна маса: 394,1.



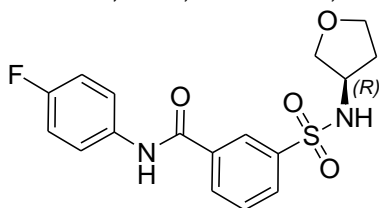
15 Сполука 19

Спосіб C; Rt: 4,17 хвилини, маса/заряд: 377,1 (M+H)⁺, точна маса: 376,1.

Сполука 43



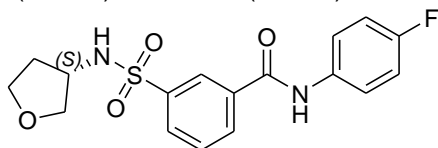
Спосіб C; Rt: 4,53 хвилини, маса/заряд: 411,1 (M+H)⁺, точна маса: 410,1.



20 Сполука 8

До розчину (R)-тетрагідрофуран-3-аміну (0,87 г, 9,97 ммоль) в THF (20 мл) додавали водний гідроксид натрію (4 мл, 5 н.) на льодяній бані, а потім 3-(хлорсульфоніл)бензойну кислоту (2,2 г, 9,97 ммоль). Після перемішування при 25 °C протягом 3 годин реакційну суміш розводили H₂O (20 мл) і екстрагували EtOAc (20 мл). Водний шар доводили до pH=3 за допомогою водн. HCl (2 н.), а потім одержану в результаті суміш екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним MgSO₄ і концентрували in vacuo з утворенням сполуки (R)-3-(N-(тетрагідрофуран-3-іл)сульфамойл)бензойної кислоти (900 мг). До розчину сполуки (R)-3-(N-(тетрагідрофуран-3-іл)сульфамойл)бензойної кислоти (0,80 г, 2,95 ммоль), 4-фтораніліну (0,39 г, 3,54 ммоль) і HATU (3,36 г, 8,85 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл), охолодженого на льодяній бані в атмосфері N₂, додавали DIPEA (0,57 г, 0,44 ммоль). Одержану в результаті суміш розводили за допомогою CH₂Cl₂ (15 мл) і промивали за допомогою насиченого водного NaHCO₃ (15 мл) і сольового розчину (10 мл). Після сушіння над безводним MgSO₄ розчинник видаляли in vacuo. Одержаний залишок очищали за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії на RP-18 (елюент: CH₃CN в H₂O: від 40 % до 80 %, об'єм/об'єм; 0,05 % TFA в якості додатка). Чисті фракції збирали і леткі речовини видаляли in vacuo. Водний шар доводили до pH=7 за допомогою іонообмінної смоли Amberlite IRA-900 (форма OH), фільтрували і ліофілізували. Потім одержаний залишок очищали за

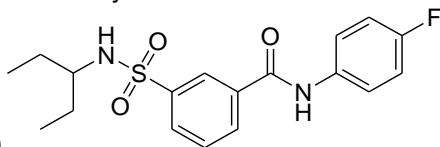
допомогою препаративної SFC (колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм, рухома фаза: 40 % метанол (0,05 % діетиламін) в CO₂. Швидкість потоку: 2,5 мл/хвилину) з утворенням сполуки 8 (370 мг), спосіб А; Rt: 4,6 хвилини, маса/заряд: 365,2 (M+H)⁺, точна маса: 364,1; [α]_D²⁰ = – 13,60 (с=0,11, MeOH) ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,57 (1 H, br. s), 8,34-8,40 (1 H, m), 8,18-8,27 (1 H, m), 8,09 (1 H, br. s), 7,99-8,06 (1 H, m), 7,74-7,84 (3 H, m), 7,13-7,33 (2 H, m), 3,64-3,83 (2 H, m), 3,50-3,64 (2 H, m), 3,35-3,39 (1 H, m), 1,80-1,99 (1 H, m), 1,51-1,68 (1 H, m).



Сполука 9

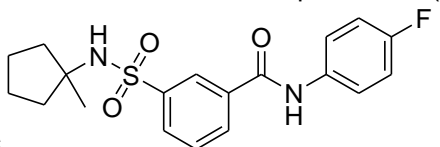
До охолодженої на льоду суміші (S)-тетрагідрофуран-3-аміну гідрохлориду (0,500 г, 4,41 ммоль) і NaOH (0,485 г, 12,138 ммоль) в H₂O (5 мл) і THF (5 мл) декількома порціями додавали 3-(хлорсульфоніл)бензойну кислоту (0,893 г, 4,406 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 2 годин. Одержану в результаті суміш розводили H₂O (10 мл) і екстрагували етилацетатом (10 мл). Значення pH водного шару доводили до 3 шляхом додавання 1 н. HCl, а потім суміш екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску з утворенням (S)-3-(N-(тетрагідрофуран-3-іл)сульфамойл)бензойної кислоти (0,60 г). До охолодженої на льоду суміші (S)-3-(N-(тетрагідрофуран-3-іл)сульфамойл)бензойної кислоти (600 мг, 2,212 ммоль), 4-фтораніліну (270 мг, 2,433 ммоль) і HATU (1,01 г, 2,654 ммоль) в DMF (5 мл) додавали DIPEA (1,15 мл, 6,636 ммоль) в атмосфері N₂. Одержану в результаті суміш перемішували при 20 °C протягом 2 годин. Розчинник видаляли in vacuo. Суміш промивали за допомогою насиченої водної лимонної кислоти (10 мл), сольового розчину і сушили над Na₂SO₄. Розчинник видаляли in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/0 до 10/90). Чисті фракції збирали і розчинник видаляли in vacuo. Потім залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії на RP-18 (елюент: CH₃CN в H₂O від 40 % до 80 %, об'єм/об'єм; 0,06 % NH₄HCO₃ в якості додатка). Чисті фракції збирали і леткі речовини видаляли in vacuo. Водний шар ліофілізували насухо з утворенням сполуки 9 (0,48 г). Спосіб А; Rt: 4,6 хвилини, маса/заряд: 365,2 (M+H)⁺, точна маса: 364,1; [α]_D²⁰ = +15,56 (с 0,10, MeOH). ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-d₆) δ ppm 10,35 (1 H, br. s), 8,32-8,48 (1 H, m), 8,15-8,32 (1 H, m), 8,03 (1 H, br. s), 7,83-7,94 (1 H, m), 7,68-7,83 (3 H, m), 7,06-7,31 (2 H, m), 3,70-3,87 (2 H, m), 3,51-3,70 (2 H, m), 3,32-3,48 (1 H, m), 1,85-2,04 (1 H, m), 1,59-1,78 (1 H, m).

Сполуки одержані подібно до описаного для сполуки 8 і 9 з відповідних амінів замість тетрагідрофуран-3-аміну



Сполука 10

Спосіб В; Rt: 4,24 хвилини, маса/заряд: 365,2 (M+H)⁺, точна маса: 364,1.

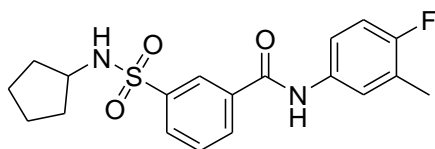


Сполука 76

З використанням 1-метилциклопентанаміну замість тетрагідрофуран-3-аміну очищали з використанням Gemini 250*20 мм*5 мкм (елюент: CH₃CN в H₂O (0,1 % TFA) від 40 % до 70 %, об'єм/об'єм). Спосіб В; Rt: 4,24 хвилини, маса/заряд: 377,2 (M+H)⁺, точна маса: 376,1.

Синтез 3-(N-циклопентилсульфамойл)бензойної кислоти

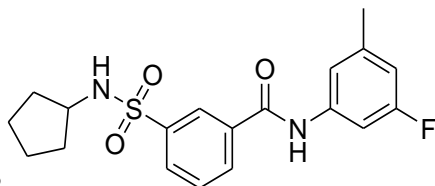
До охолодженої на льоду суміші циклопентанаміну (1,93 г, 22,66 ммоль) і розчину NaOH (1,81 г, 45,32 ммоль) в H₂O (25 мл) і THF (25 мл) порціями додавали 3-(хлорсульфоніл)бензойну кислоту (5,0 г, 22,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 2 годин. Одержану в результаті суміш розводили H₂O (20 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл). Водний шар відокремлювали, і доводили до pH=2 за допомогою 4 н. HCl, і екстрагували дихлорметаном (3 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (15 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували при пониженому тиску з одержанням 3-(N-циклопентилсульфамойл)бензойної кислоти (4,5 г).



Сполука 11

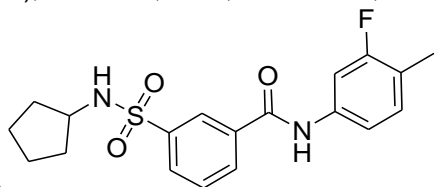
До охолодженої на льоду суміші 3-(N-циклопентилсульфамойл)бензойної кислоти (250 мг, 0,928 ммоль), 4-фтор-3-метиланіліну (116,2 мг, 0,928 ммоль), НАТУ (388,2 мг, 1,021 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) додавали DIPEA (359,8 мг, 2,784 ммоль) в атмосфері N_2 . Одержану в результаті суміш перемішували при 20 °С протягом 16 годин. Розчинник видаляли *in vacuo*. Суміш промивали насиченою водною лимонною кислотою (10 мл), сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/0 до 10/90). Чисті фракції збирали і розчинник видаляли *in vacuo*. Потім залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії на RP-18 (елюент: CH_3CN в H_2O від 45 % до 75 %, об'єм/об'єм; 0,01 % HCl в якості додатка). Чисті фракції збирали, а леткі речовини видаляли *in vacuo*. Водний шар доводили до $\text{pH}=7$ за допомогою іонообмінної смоли Amberlite IRA-900 (форма OH), фільтрували та ліофілізували насухо з одержанням сполуки 11 (170,0 мг). Спосіб В; Rt: 4,31 хвилини, маса/заряд: 377,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точна маса: 376,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,47 (1 H, br. s), 8,33-8,35 (1 H, m), 8,17 (1 H, dm, J=8,0), 7,98 (1 H, dm, J=8,0), 7,78 (1 H, d, J=7,0 Гц), 7,74 (1 H, t, J=8,0 Гц), 7,62-7,68 (1 H, m), 7,53-7,61 (1 H, m), 7,13 (1 H, t, J=9,0 Гц), 3,37-3,48 (1 H, m), 2,23 (3 H, d, J=1,8 Гц), 1,44-1,69 (4 H, m), 1,12-1,45 (4 H, m).

Одержана подібно до сполуки 11, виходячи з відповідних анілінів замість 4-фтор-3-метиланіліну,



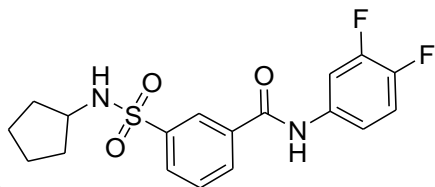
Сполука 12

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,60 (1 H, bs), 8,36 (1 H, t, J=1,5 Гц), 8,19 (1 H, dm, J=7,5 Гц), 8,02 (1 H, dm, J=7,5 Гц), 7,81 (1 H, d, J=7,5 Гц), 7,78 (1 H, t, J=7,5 Гц), 7,55 (1 H, dm, J=11,0 Гц), 7,38-7,46 (1 H, m), 6,82 (1 H, dm, J=9,5 Гц), 3,41-3,54 (1 H, m), 2,34 (3 H, s), 1,45-1,70 (4 H, m), 1,19-1,45 (4 H, m); Спосіб В; Rt: 4,41 хвилини, маса/заряд: 377,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точна маса: 376,1.



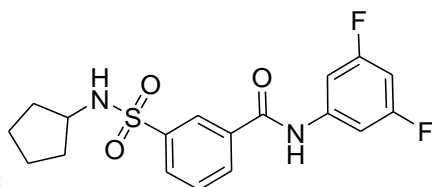
Сполука 13

Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/0 до 40/60). Спосіб В; Rt: 4,41 хвилини, маса/заряд: 377,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точна маса: 376,1.



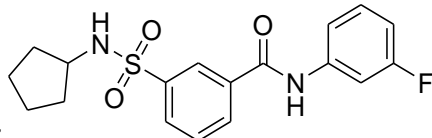
Сполука 14

Спосіб В; Rt: 4,34 хвилини, маса/заряд: 381,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точна маса: 380,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20-1,44 (m, 4 H), 1,44-1,68 (m, 4 H), 3,44 (sxt, J=6,8 Гц, 1 H), 7,45 (dt, J=10,6, 9,0 Гц, 1 H), 7,51-7,60 (m, 1 H), 7,77 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,80 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 7,93 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 8,02 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,19 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 8,35 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,70 (s, 1 H).



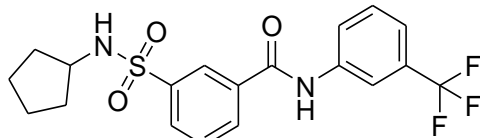
Сполука 15

Спосіб В; Rt: 4,43 хвилини, маса/заряд: 381,2 (M+H)⁺, точна маса: 380,1.



Сполука 77

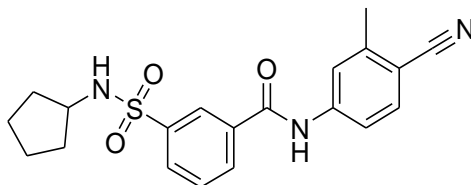
Спосіб В; Rt: 5,45 хвилини, маса/заряд: 363,2 (M+H)⁺, точна маса: 362,1.



5 Сполука 81

Очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: Phenomenex Synergi 200 мм*77 мм, 10 мкм; рухома фаза: CH₃CN у воді (0,1 % TFA) від 45 % до 75 %). Спосіб А; Rt: 5,87 хвилини, маса/заряд: 413,2 (M+H)⁺, точна маса: 412,1.

Сполука 16

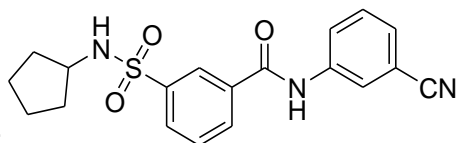


10

Розчин 3-(N-циклопентилсульфамойл)бензойної кислоти (500 мг, 1,73 ммоль) в оксалілдіхлориді (10 мл) перемішували при 45 °С протягом 5 годин. Розчинник видаляли in vacuo. Неочищений 3-(N-циклопентилсульфамойл)бензоїлхлорид (600 мг) використовували як такий на наступному етапі. В охолоджену на льоду суміш 3-(N-циклопентилсульфамойл)бензоїлхлориду (600 мг, 1,74 ммоль) і 4-аміно-2-метилбензонітрилу (230 мг, 1,74 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) додавали піридин (10 мл) в атмосфері N₂. Одержану в результаті суміш перемішували при 20 °С протягом 16 годин. Розчинник видаляли in vacuo. Залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії на RP-18 (елюент: CH₃CN в H₂O, від 50 % до 80 %, об'єм/об'єм; 0,05 % TFA в якості додатка). Чисті фракції збирали, а леткі речовини видаляли in vacuo. Водний шар доводили до pH=7 за допомогою іонообмінної смоли Amberlite IRA-900 (форма OH), фільтрували та ліофілізували з утворенням сполуки 16 (250 мг). Спосіб В; Rt: 4,23 хвилини, маса/заряд: 384,2 (M+H)⁺, точна маса: 383,1.

15

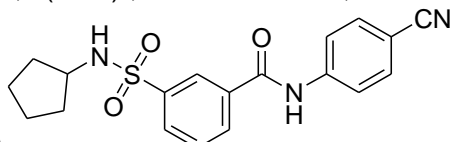
20



Сполука 75

25

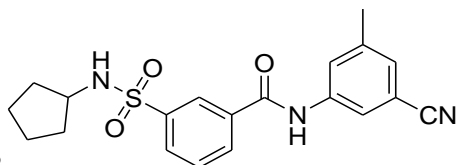
Одержували подібно до того, як описано для сполуки 16, з використанням 3-амінобензонітрилу замість 4-аміно-2-метилбензонітрилу. Спосіб А; Rt: 5,24 хвилини, маса/заряд: 370,2 (M+H)⁺, точна маса: 369,1.



Сполука 80

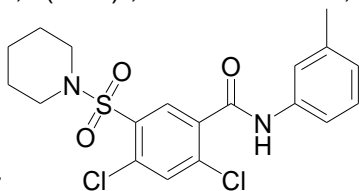
30

Одержували подібно до того, як описано для сполуки 16, з використанням 4-амінобензонітрилу замість 4-аміно-2-метилбензонітрилу. Спосіб А; Rt: 5,32 хвилини, маса/заряд: 370,2 (M+H)⁺, точна маса: 369,1.



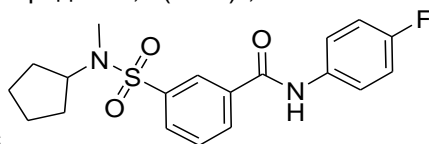
Сполука 82

Одержували подібно до того, як описано для сполуки 16, з використанням 3-аміно-5-метилбензонітрилу замість 4-аміно-2-метилбензонітрилу. Спосіб А; Rt: 5,52 хвилини, маса/заряд: 384,2 (M+H)⁺, точна маса: 383,1.



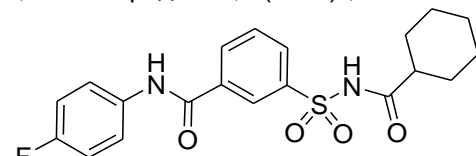
5 Сполука 17

До розчину сполуки 2,4-дихлор-5-(піперидин-1-ілсульфоніл)бензойної кислоти (1,0 г, 2,96 ммоль), м-толуїдину (0,38 г, 3,55 ммоль) і HATU (1,69 г, 4,44 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл), охолодженого на льодяній бані, додавали DIPEA (1,15 г, 8,88 ммоль) в атмосфері N₂. Одержану в результаті суміш розводили за допомогою CH₂Cl₂ (15 мл) і промивали за допомогою насиченого водного NaHCO₃ (15 мл) і сольового розчину (10 мл), сушили над безводним MgSO₄ і розчинник видаляли in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/0 до 40/60). Чисті фракції збирали і розчинник видаляли in vacuo з одержанням сполуки 17 (0,65 г). Спосіб В; Rt: 4,70 хвилини, маса/заряд: 427,1 (M+H)⁺, точна маса: 426,1.



15 Сполука 46

До розчину 3-(хлорсульфоніл)бензойної кислоти (1,10 г, 4,97 ммоль) в THF (60 мл) додавали гідроксид натрію (водн., 2 мл, 5 н.) на льодяній бані, а потім додавали N-метилциклопентанамін (0,50 г, 4,97 ммоль). Після перемішування при 25 °C протягом 3 годин реакційну суміш розводили за допомогою H₂O (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл). Водний шар доводили до pH=3 за допомогою HCl (2 н.) і екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним MgSO₄ і концентрували in vacuo з утворенням 3-(N-циклопентил-N-метилсульфамоїл)бензойної кислоти (0,8 г). До розчину 3-(N-циклопентил-N-метилсульфамоїл)бензойної кислоти (0,80 г, 2,82 ммоль), 4-фтораніліну (0,31 г, 2,82 ммоль) і HATU (1,61 г, 4,24 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл), охолодженого на льодяній бані, додавали DIPEA (1,09 г, 8,47 ммоль) в атмосфері N₂. Одержану в результаті суміш розводили за допомогою CH₂Cl₂ (15 мл) і промивали за допомогою насиченого водного NaHCO₃ (15 мл) і сольового розчину (10 мл), сушили над безводним MgSO₄ і розчинник видаляли in vacuo. Одержаний залишок очищали за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії на RP-18 (елюент: CH₃CN в H₂O: від 30 % до 80 %, об'єм/об'єм; 0,05 % TFA в якості додатка). Чисті фракції збирали, а леткі речовини видаляли in vacuo. Водний шар доводили до pH=7 за допомогою іонообмінної смоли Amberlite IRA-900 (форма OH), фільтрували та ліофілізували насucho з утворенням сполуки 46 (0,73 г). Спосіб В; Rt: 4,43 хвилини, маса/заряд: 377,2 (M+H)⁺, точна маса: 376,1.

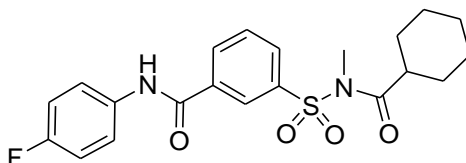


35 Сполука 56

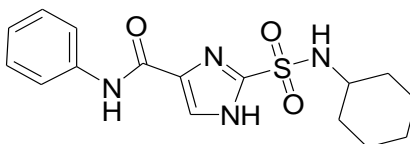
4-Фторанілін (0,93 г, 8,366 ммоль) і DIPEA (2,91 мл, 16,732 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (20 мл). Однією порцією додавали 3-(хлорсульфоніл)бензоїлхлорид (2 г, 8,366 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 1 години при 0 °C. Реакційну суміш (40 мл), що містить 3-(4-фторфенілкарбамоїл)бензол-1-сульфонілхлорид, використовували для наступного етапу без додаткового очищення. Додавали аміак (2,52 г, 18 ммоль, 25-28 вес. %) до розчину 3-(4-фторфенілкарбамоїл)бензол-1-сульфонілхлориду (одержаного, як описано вище, 6 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 1 години при 20 °C. До реакційної суміші

додавали 1 н. HCl (30 мл) і леткі речовини частково видаляли in vacuo. Утворений осад фільтрували та випарювали разом з толуолом (10 мл) з утворенням N-(4-фторфеніл)-3-сульфамойлбензаміду (1,6 г). Розчин N-(4-фторфеніл)-3-сульфамойлбензаміду (1,8 г, 6,12 ммоль) і циклогексанкарбонілхлориду (1,79 г, 12,23 ммоль) в хлороформі (40 мл) з SiO₂ (180 мг) і H₂SO₄ (0,5 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Додавали дихлорметан (20 мл) і тверду речовину відфільтровували. Фільтрат промивали водою (10 мл) і сушили над Na₂SO₄. Розчинник видаляли in vacuo. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/0 до 70/30). Потім одержаний продукт (1,2 г, чистота 95 %) промивали за допомогою метил-трет-бутилового ефіру (10 мл) з утворенням сполуки 56 (500 мг, чистота 99,7 %). Спосіб А; Rt: 5,51 хвилини, маса/заряд: 405,2 (M+H)⁺, точна маса: 404,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,16 (1 H, br. s), 10,62 (1 H, br. s), 8,41 (1 H, t, J=2,0 Гц), 8,27 (1 H, dm, J=7,5 Гц), 8,09 (1 H, dm, J=7,5 Гц), 7,73-7,82 (3 H, m), 7,07-7,33 (2 H, m), 2,11-2,31 (1 H, m), 1,43-1,80 (5 H, m), 0,94-1,32 (5 H, m).

Сполука 48



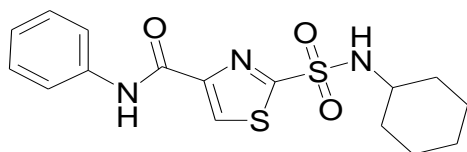
Сполуку 56 (600 мг) розчиняли в CH₂Cl₂ (6 мл) і по краплях додавали MeOH (2 мл) і TMSCHN₂ (3,7 мл, 7,415 ммоль, 2 М в гексані) при 20 °С. Суміш перемішували протягом 2 годин при 20 °С. Розчинник видаляли in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100:0 до 70:30), в результаті чого одержували залишок (0,41 г). Потім одержаний продукт очищали за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії на RP-18 (елюент: CH₃CN в H₂O (0,1 % TFA) від 20 % до 50 %, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали, а леткі речовини видаляли in vacuo. Осад фільтрували і залишкову воду видаляли за допомогою ліофілізації з утворенням сполуки 48 (300 мг). Спосіб В; Rt: 4,60 хвилини, маса/заряд: 419,2 (M+H)⁺, точна маса: 418,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,62 (1 H, br. s), 8,40-8,45 (1 H, m), 8,28 (1 H, dm, J=7,5 Гц), 8,13 (1 H, dm, J=7,5 Гц), 7,66-7,95 (3 H, m), 7,07-7,33 (2 H, m), 3,40 (3 H, s), 2,73-2,92 (1 H, m), 1,42-1,77 (5 H, m), 0,90-1,35 (5 H, m).



Сполука 63

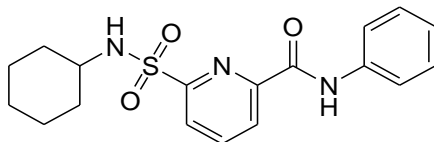
Суміш етил-2-(хлорсульфоніл)-1H-імідазол-4-карбоксилату (1 г, 4,19 ммоль), Et₃N (1,27 г, 12,55 ммоль) і циклогексанаміну (0,623 г, 6,28 ммоль) в THF (25 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: C18; рухома фаза А: очищена вода (0,075 % TFA, об'єм/об'єм); рухома фаза В: ацетонітрил; швидкість потоку: 80 мл/хвилина; градієнт: 25-55 %, 30 хвилин) з утворенням етил-2-(N-циклогексилсульфамойл)-1H-імідазол-4-карбоксилату (0,6 г) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. До розчину етил-2-(N-циклогексилсульфамойл)-1H-імідазол-4-карбоксилату (0,6 г, 1,99 ммоль) в EtOH-H₂O (3/1; 20 мл) додавали LiOH (0,145 г, 6,055 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш нейтралізували за допомогою HCl (2 М), розводили водою, а потім екстрагували в EtOAc, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували з утворенням 2-(N-циклогексилсульфамойл)-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (400 мг) у вигляді білої твердої речовини. Суміш 2-(N-циклогексилсульфамойл)-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (0,3 г, 1,098 ммоль), аніліну (0,102 г, 1,098 ммоль), DIPEA (0,284 г, 2,196 ммоль) і HATU (0,501 г, 1,317 ммоль) в DMF (25 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: YMC 150 × 30 мм).

Рухома фаза А: очищена вода (0,075 % TFA, об'єм/об'єм); рухома фаза В: ацетонітрил; швидкість потоку: 30 мл/хвилина; градієнт: 40-70 %, 8 хвилин) з утворенням сполуки 63 (218 мг). Спосіб В; Rt: 3,98 хвилини, маса/заряд: 349,2 (M+H)⁺, точна маса: 348,1. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,26 (s, 5 H) 1,51-1,62 (m, 1 H) 1,65-1,80 (m, 4 H) 3,23-3,29 (m, 1 H) 7,10-7,18 (m, 1 H) 7,32-7,39 (m, 2 H) 7,67-7,74 (m, 2 H) 7,86 (s, 1 H).



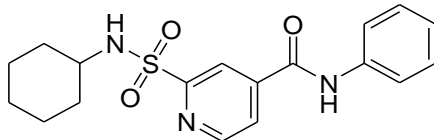
Сполука 64

Суміш етил-2-(хлорсульфоніл)тіазол-4-карбоксилату (3 г, 11,73 ммоль), Et₃N (3,56 г, 35,2 ммоль) і циклогексанаміну (1,75 г, 17,65 ммоль) в THF (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC з утворенням етил-2-(N-циклогексилсульфамойл)тіазол-4-карбоксилату (2 г) у вигляді білої твердої речовини. До розчину етил-2-(N-циклогексилсульфамойл)тіазол-4-карбоксилату (2 г) в EtOH-THF (1/1, 60 мл) додавали LiOH (0,451 г, 18,83 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш нейтралізували за допомогою HCl (2 М), розводили водою, а потім екстрагували в EtOAc, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували in vacuo з утворенням 2-(N-циклогексилсульфамойл)тіазол-4-карбонової кислоти (1,7 г) у вигляді білої твердої речовини. Суміш 2-(N-циклогексилсульфамойл)тіазол-4-карбонової кислоти (1 г), аніліну (0,321 г, 3,44 ммоль), DIPEA (1,33 г, 10,29 ммоль) і HATU (1,57 г, 4,13 ммоль) в DMF (40 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш концентрували і очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: SYNERGI 250*50 10 мкм; рухома фаза А: очищена вода (0,075 %TFA, об'єм/об'єм); рухома фаза В: ацетонітрил; швидкість потоку: 80 мл/хвилина; градієнт: 35-65 %, 30 хвилин) з утворенням сполуки 64 (895 мг) у вигляді білої твердої речовини. Спосіб В; Rt: 4,45 хвилини, маса/заряд: 366,1 (M+H)⁺, точна маса: 365,1.



Сполука 65

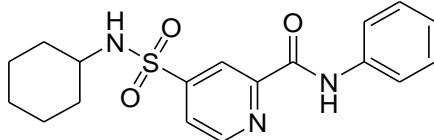
Суміш 6-хлор-N-фенілпіколінамід (4 г, 17,19 ммоль), фенілметантиолу (3,23 г, 25,79 ммоль) та K₂CO₃ (4,75 г, 34,38 ммоль) в DMF перемішували при 80 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (150 мл) і промивали за допомогою сольового розчину (2 × 200 мл). Органічний шар висушували над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (20 % EtOAc в петролейному ефірі) з одержанням 6-(бензилтіо)-N-фенілпіколінамід (2,8 г). Додавали N-хлорсукцинімід (3,42 г, 25,6 ммоль) до суміші 6-(бензилтіо)-N-фенілпіколінамід (2 г, 6,24 ммоль) в оцтовій кислоті (60 мл) і воді (40 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою CH₂Cl₂ (100 мл). Після промивання водою додавали органічний шар до суміші циклогексанаміну (12,4 г, 125 ммоль) і Et₃N (50 мл) в CH₂Cl₂ (200 мл). Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш промивали за допомогою NH₄Cl (насиченого), сольового розчину, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Synergi 150*30 мм*5 мкм; рухома фаза А: очищена вода (0,075 % TFA, об'єм/об'єм); рухома фаза В: ацетонітрил; швидкість потоку: 30 мл/хвилина; градієнт: 46-76 % (розчинник В), 8 хвилин) з утворенням сполуки 65 (330 мг). Спосіб В; Rt: 4,46 хвилини, маса/заряд: 360,2 (M+H)⁺, точна маса: 359,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,00-1,31 (m, 5 H) 1,34-1,47 (m, 1 H) 1,51-1,71 (m, 4 H) 3,02-3,13 (m, 1 H) 7,15-7,21 (m, 1 H) 7,40-7,46 (m, 2 H) 7,82-7,88 (m, 2 H) 8,15 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H) 8,23-8,28 (m, 1 H) 8,29-8,36 (m, 2 H) 10,47 (s, 1 H).



Сполука 66

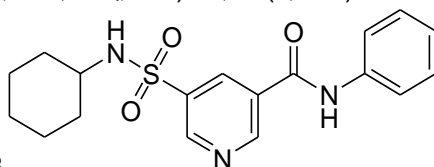
Суміш 2-хлор-N-фенілізонікотинамід (2 г, 8,6 ммоль), фенілметантиолу (2,11 г, 17 ммоль) і K₂CO₃ (2,35 г, 17 ммоль) в DMF перемішували при 80 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили водою (200 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc в петролейному ефірі) з утворенням 2-(бензилтіо)-N-фенілізонікотинамід (1,7 г). N-хлорсукцинімід (2,56 г, 19,2 ммоль) додавали до суміші 2-(бензилтіо)-N-фенілізонікотинамід (1,5 г, 4,68 ммоль) в оцтовій кислоті (20 мл) і воді (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою CH₂Cl₂ (20

мл). Після промивання водою додавали органічний шар до суміші циклогексанаміну (4,641 г, 46,8 ммоль) і Et_3N (10 мл, 71,74 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл). Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш промивали за допомогою NH_4Cl (насиченого), сольового розчину, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: C18-10 мкм; рухома фаза А: очищена вода (0,075 % TFA, об'єм/об'єм); рухома фаза В: ацетонітрил; швидкість потоку: 80 мл/хвилина; градієнт: 40-70 % (розчинник В), 25 хвилин) з утворенням сполуки 66 (250 мг). Спосіб В; Rt: 4,22 хвилини, маса/заряд: 360,2 (M+H)⁺, точна маса: 359,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,96-1,08 (m, 1 H) 1,08-1,24 (m, 4 H) 1,40-1,52 (m, 1 H) 1,53-1,67 (m, 4 H) 3,11-3,22 (m, 1 H) 7,14-7,21 (m, 1 H) 7,37-7,44 (m, 2 H) 7,78 (d, J=7,8 Гц, 2 H) 7,97 (br. s, 1 H) 8,12 (dd, J=5,0, 1,5 Гц, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,94 (d, J=5,0 Гц, 1 H) 10,75 (s, 1 H).



Сполука 67

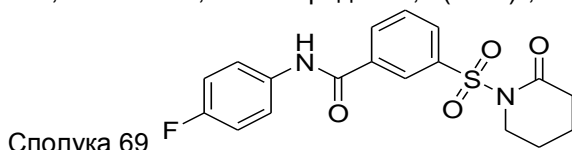
2-Хлор-N-циклогексилпіридин-4-сульфонамід (540 мг, 1,965 ммоль), PdCl_2dppf (100 мг, 0,137 ммоль) і Et_3N (5,89 ммоль) в метанолі (50 мл) перемішували при 50 °C протягом 18 годин в атмосфері CO (50 фунтів на квадратний дюйм). Розчинник видаляли при пониженому тиску. Одержаний залишок (700 мг), що містить метил-4-(N-циклогексилсульфамойл)піколінат, використовували на наступному етапі без додаткового очищення. K_2CO_3 (421 мг, 3,05 ммоль) додавали до суміші метил 4-(N-циклогексилсульфамойл)піколінату в метанолі і воді. Суміш перемішували при 20 °C протягом 18 годин. Розчинник видаляли, залишок розводили водою (50 мл) і промивали за допомогою EtOAc (2 × 50 мл). Потім водний шар підкислювали до pH=3 за допомогою 1M HCl і екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з утворенням 4-(N-циклогексилсульфамойл)піколінової кислоти (380 мг). Потім додавали HATU (0,76 г, 2,0 ммоль) до суміші 4-(N-циклогексилсульфамойл)піколінової кислоти (380 мг, 1,34 ммоль), аніліну (251 мг, 2,7 ммоль) і DIPEA (0,517 г, 4,0 ммоль) в DMF (50 мл) при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розводили водою (200 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc . Органічні шари промивали за допомогою сольового розчину, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-20 % EtOAc в петролейному ефірі) з утворенням сполуки 67 у вигляді білої твердої речовини (330 мг). Спосіб В; Rt: 4,58 хвилини, маса/заряд: 360,2 (M+H)⁺, точна маса: 359,1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,93-1,26 (m, 5 H) 1,37-1,50 (m, 1 H) 1,50-1,69 (m, 4 H) 2,98-3,12 (m, 1 H) 7,15 (t, J=7,2 Гц, 1 H) 7,32-7,45 (m, 2 H) 7,86-7,97 (m, 2 H) 8,03 (dd, J=5,0, 1,5 Гц, 1 H) 8,25 (d, J=7,3 Гц, 1 H) 8,47 (d, J=1,5 Гц, 1 H) 9,00 (d, J=5,0 Гц, 1 H) 10,78 (s, 1 H).



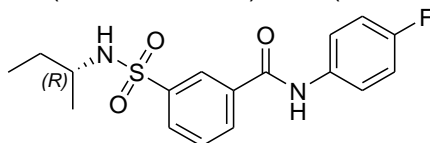
Сполука 68

Тіонілхлорид (10 мл, 137 ммоль) по краплях додавали у воду (60 мл) при 0-5 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали CuCl (40 мг, 0,4 ммоль) і суміш (суміш А) охолоджували до -5 °C. До суміші 5-амінонікотинової кислоти в конц. HCl (35 мл) додавали розчин NaNO_2 (2,76 г, 40 ммоль) у воді (40 мл) при -5 °C-0 °C (суміш В). Порціями додавали суміш В до суміші А за 30 хвилин, підтримуючи температуру при -5 °C-0 °C. Після перемішування при 0 °C протягом 1 години тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водою і сушили in vacuo з утворенням 5-(хлорсульфоніл)нікотинової кислоти (1,05 г). Суміш 5-(хлорсульфоніл)нікотинової кислоти (1 г, 4,5 ммоль), циклогексанаміну (0,893 г, 9 ммоль) і Et_3N (1,37 ммоль, 13,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник видаляли при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою HPLC (колонка: C18-10 мкм; рухома фаза А: очищена вода (0,075 % TFA, об'єм/об'єм); рухома фаза В: ацетонітрил; швидкість потоку: 80 мл/хвилина; градієнт: 30-60 % (розчинник В), 30 хвилин) з утворенням 5-(N-циклогексилсульфамойл)нікотинової кислоти у вигляді білої твердої речовини (1 г). Додавали HATU (2,6 г, 7 ммоль) до суміші 5-(N-циклогексилсульфамойл)нікотинової кислоти (1 г, 3,5 ммоль), аніліну (391 мг, 4,2 ммоль) і DIPEA (1,36 г, 10,5 ммоль) в DMF (50 мл) при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом 18 годин. Суміш розводили водою (200 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-100 % EtOAc в петролейному ефірі) з утворенням сполуки 68 (708 мг) у вигляді білої твердої речовини. Спосіб В; Rt: 4,58 хвилини, маса/заряд: 360,2 (M+H)⁺, точна маса: 359,1.



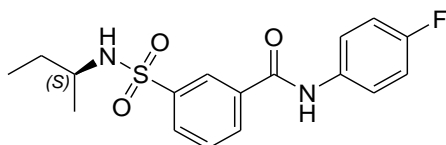
До охолодженого на льоду розчину 5-амінопентанової кислоти (1,2 г, 3,44 ммоль) і 1 н. NaOH (8 мл) в THF (16 мл) додавали 3-(4-фторфенілкарбамоїл)бензол-1-сульфонілхлорид (0,444 г, 3,78 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом ночі. Одержану в результаті суміш розводили за допомогою 1 н. HCl (10 мл) і екстрагували за допомогою етилацетату (2 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою сольового розчину, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір: етилацетат: від 100: 0 до 65:35) з утворенням 5-(3-(4-фторфенілкарбамоїл)фенілсульфонамідо)пентанової кислоти (0,9 г). Суміш 5-(3-(4-фторфенілкарбамоїл)фенілсульфонамідо)пентанової кислоти (400 мг, 0,913 ммоль), оцтового ангідриду (0,466 г, 4,57 ммоль) і AcOK (1,79 г, 18,3 ммоль) в толуолі (25 мл) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 150 °C протягом 30 хвилин. Утворений осад відфільтровували і фільтрат концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії (елюент: CH_3CN в H_2O (0,05 % HCl) від 0 % до 35 %, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали і доводили до pH=7 за допомогою аніонообмінної смоли Amberlite IRA-900 (OH). Смоли відфільтровували і фільтрат ліофілізували насухо з утворенням сполуки 69 (200 мг). Спосіб А; Rt: 4,97 хвилини, маса/заряд: 377,2 (M+H)⁺, точна маса: 376,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,78-1,87 (m, 2 H), 1,90-1,99 (m, 2 H), 2,44 (t, J=6,8 Гц, 2 H), 3,95 (t, J=6,0 Гц, 2 H), 7,08 (t, J=8,7 Гц, 2 H), 7,55-7,70 (m, 3 H), 8,15 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,20 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,26 (br, s, , 1 H), 8,49 (s, 1 H).



Сполука 70

До охолодженої на льоду суміші (R)-бутан-2-аміну (0,500 г, 6,837 ммоль) і NaOH (0,547 г, 13,67 ммоль) в H_2O (15 мл) і THF (15 мл) порціями додавали 3-(хлорсульфоніл)бензойну кислоту (1,508 г, 6,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 2 годин. Одержану в результаті суміш розводили за допомогою H_2O (15 мл) і екстрагували за допомогою етилацетату (15 мл). Водний шар відокремлювали і pH доводили до 3 за допомогою 1 н. HCl і екстрагували за допомогою етилацетату (3 × 10 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску з утворенням (R)-3-(N-втор-бутилсульфамоїл)бензойної кислоти (0,73 г).

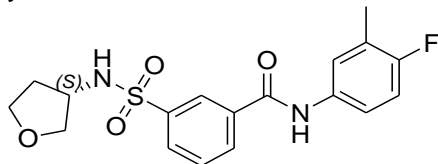
До охолодженої на льоду суміші (R)-3-(N-втор-бутилсульфамоїл)бензойної кислоти (730 мг), 4-фтораніліну (347 мг, 3,121 ммоль), HATU (1,294 г, 3,404 ммоль) в DMF (10 мл) додавали DIPEA (1,48 мл, 8,51 ммоль) в атмосфері N_2 . Одержану в результаті суміш перемішували при 20 °C протягом 2 годин. Розчинник видаляли in vacuo. Суміш промивали за допомогою насиченої водної лимонної кислоти (10 мл), сольового розчину і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/0 до 55/45). Чисті фракції збирали і розчинник видаляли in vacuo. Залишок очищали шляхом відокремлення за допомогою SFC (Chiralcel OJ, 20 мкм; Supercritical CO_2 : MeOH (0,2 % діетиламін)). Чисті фракції збирали і розчинник видаляли in vacuo з одержанням сполуки 70 (300 мг). Спосіб А; Rt: 5,25 хвилини, маса/заряд: 351,2 (M+H)⁺, точна маса: 350,1. $[\alpha]^{20}_D = -$ (c=0,2, MeOH). $[\alpha]^{20}_D = -9,9$ (c 0,435 % вага/об'єм, DMF); колонка: Chiralpak AD-3 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; рухома фаза: метанол (0,05 % діетиламіну) в CO_2 від 5 % до 40 %; швидкість потоку: 2,5 мл/хвилина; Rt: 7,58 хвилини; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 0,88 (d, J=6,5 Гц, 3 H), 1,30 (quin, J=7,2 Гц, 2 H), 3,01-3,18 (m, 1 H), 7,21 (t, J=8,8 Гц, 2 H), 7,67 (br, d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,75 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,78 (dd, J=8,8, 5,1 Гц, 2 H), 8,00 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,19 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H).



Сполука 71

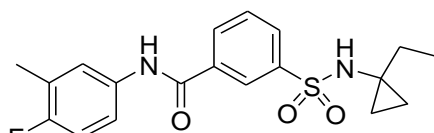
Одержували подібно до описаного для сполуки 70, виходячи з (S)-бутан-2-аміну замість (R)-бутан-2-аміну. Спосіб B; Rt: 4,03 хвилини, маса/заряд: 351,2 (M+H)⁺, точна маса: 350,1.

5 ([α]²⁰_D = + (c=0,2, MeOH). [α]²⁰_D = + 9,49 (с 0,611 % вага/об'єм, DMF), колонка: Chiralpak AD-3 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; рухома фаза: метанол (0,05 % діетиламіну) в CO₂ від 5 % до 40 %; швидкість потоку: 2,5 мл/хвилину; Rt: 7,73 хвилини [α]²⁰₅₈₉ +9,49° (с 0,61 % вага/об'єм, MeOH).



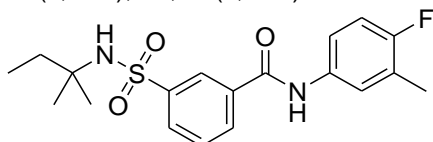
Сполука 72

3-(Хлорсульфоніл)бензоїлхлорид (1200 мг, 5,0 ммоль) розчиняли в дихлорметані (15 мл). Розчин 4-фтор-3-метиланіліну (625 мг, 5,0 ммоль) і триетиламіну (606 мг, 6,0 ммоль) в дихлорметані (15 мл) додавали до суміші при 0 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 1 години. Реакційну суміш використовували для наступного етапу без додаткового очищення. До вищезгаданої реакційної суміші додавали розчин триетиламіну (606 мг, 6,0 ммоль) і (S)-тетрагідрофуран-3-аміну (460,0 мг, 5,3 ммоль) в дихлорметані (15 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 1 години. Розчинник видаляли in vacuo. Залишок очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою (елюент: CH₃CN у воді (0,1 % TFA) від 25 до 55, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали і органічний розчинник випарювали. Водний шар нейтралізували насиченим водним NaHCO₃ до pH=7-8. Суміш екстрагували за допомогою дихлорметану (3 × 15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з утворенням сполуки 72 (620 мг). Спосіб A; Rt: 4,88 хвилини, маса/заряд: 379,2 (M+H)⁺, точна маса: 378,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,56-1,65 (m, 1 H), 1,85-1,94 (m, 1 H), 2,22-2,28 (m, 3 H), 3,33-3,39 (m, 1 H), 3,52-3,65 (m, 2 H), 3,65-3,73 (m, 1 H), 3,73-3,79 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,56-7,62 (m, 1 H), 7,67 (dd, J=7,0, 2,3 Гц, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,02 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,10 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 8,21 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 10,49 (s, 1 H).



Сполука 85

Одержували подібно до того, як описано для сполуки 72, з використанням 1-етилциклопропанаміну гідрохлориду замість (S)-тетрагідрофуран-3-аміну. Сполуку 85 очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії на RP-18 (елюент: CH₃CN в H₂O (0,5 % NH₄HCO₃) від 43 % до 73 %, об'єм/об'єм). Спосіб B; Rt: 4,17 хвилини, маса/заряд: 377,1 (M+H)⁺, точна маса: 376,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,35-0,45 (m, 2 H), 0,49-0,58 (m, 2 H), 0,77 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 1,31 (q, J=7,1 Гц, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 7,15 (t, J=9,3 Гц, 1 H), 7,55-7,64 (m, 1 H), 7,69 (d, J=7,0 Гц, 1 H), 7,76 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,98 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,16-8,25 (m, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H).



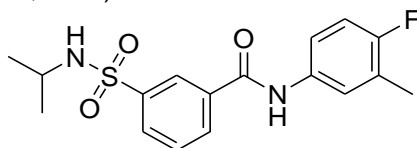
Сполука 86

Одержували подібно до того, як описано для сполуки 72, з використанням 2-метилбутан-2-амінгідрохлориду замість (S)-тетрагідрофуран-3-аміну. Очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії на RP-18 (елюент: CH₃CN у воді від 47 % до 77 %, об'єм/об'єм). Спосіб D; Rt: 5,97 хвилини, маса/заряд: 379,1 (M+H)⁺, точна маса: 378,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 0,73 (t, J=7,5 Гц, 3 H), 1,02 (s, 6 H), 1,44 (q, J=7,5 Гц, 2 H), 2,23 (d, J=1,0 Гц, 3 H), 7,12 (t, J=9,3 Гц, 1 H), 7,52-7,61 (m, 2 H), 7,64-7,77 (m, 2 H), 8,01 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,14 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H).

Альтернативний синтез сполуки 72

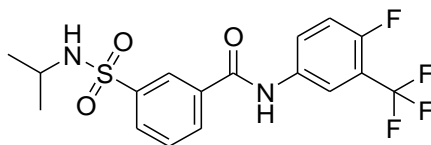
Суміш 3-(хлорсульфоніл)бензоїлхлориду (4,61 г, 19,28 ммоль) в толуолі (45 мл) нагрівали зі

зворотним холодильником у повільному потоці азоту. 4-Фтор-3-метиланілін (2,19 г, 17,53 ммоль) в толуолі (15 мл) по краплях додавали в розчин, що нагрівається зі зворотним холодильником. Після додавання суміш нагрівали зі зворотним холодильником ще 30 хвилин. Далі суміш охолоджували до кімнатної температури і по краплях додавали суміш (S)-3-амінотетрагідрофурантозилату (5 г, 19,28 ммоль) і діізопропілетиламіну (15 мл) в толуолі (15 мл) і CH_2Cl_2 (10 мл). Після додавання суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Одержану в результаті суміш промивали за допомогою HCl (2 × 100 мл, 1 М, водн.), води (2 × 100 мл) і NaHCO_3 (2 × 100 мл, насич. водн.). Органічний шар сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали з використанням хроматографії на силікагелі (CH_2Cl_2 -MeOH 100:0-95:5) з одержанням 3-(4-фтор-3-метилфенілкарбамоїл)бензол-1-сульфонілхлориду (1,07 г) під час елювання CH_2Cl_2 , а потім сполуки 72 (2,85 г) у вигляді білої твердої речовини після видалення розчинника (сушінням у вакуумній печі при 55 °C протягом 20 годин). ($[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -5,21$ (с 0,67 % вага/об'єм, MeOH), спосіб F; Rt: 0,88 хвилини, маса/заряд: 379,1 (M+H)⁺, точна маса: 378,1. Сполуку кристалізували з CH_2Cl_2 : DSC (від 30 до 300 °C при 10 °C/хвилина): 149 °C. ($[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +3,21$ (с 0,65 % вага/об'єм, DMF).



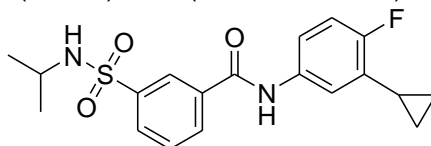
Сполука 73

До охолодженого на льоду розчину 3-(хлорсульфоніл)бензойної кислоти (50,0 г, 226,6 ммоль) в етилацетаті (1000 мл) однією порцією додавали ізопропіламін (67,0 г, 1,13 моль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 годин. Одержану в результаті суміш розводили за допомогою 1 н. HCl (500 мл) і екстрагували за допомогою етилацетату (2 × 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою сольового розчину (400 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску з одержанням 3-(N-ізопропілсульфамоїл)бензойної кислоти (46 г). До охолодженої на льоду суміші 3-(N-ізопропілсульфамоїл)бензойної кислоти (7,0 г, 28,77 ммоль), 4-фтор-3-метиланіліну (3,6 г, 28,77 ммоль) і DIPEA (18,6 г, 143,91 ммоль) в CH_2Cl_2 (70 мл) додавали HATU (12,0 г, 31,56 ммоль) в атмосфері N_2 . Одержану в результаті суміш перемішували при 20 °C протягом 16 годин. Розчинник видаляли in vacuo. Суміш промивали за допомогою насиченої водної лимонної кислоти (30 мл), сольового розчину (20 мл) і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли in vacuo. Залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії на SYNERGI 250*50 10 мкм (елюент: CH_3CN в H_2O (0,05 % TFA) від 35 % до 65 %, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали і доводили до pH=7 за допомогою аніонообмінної смоли Amberlite IRA-900 (OH). Смолу відфільтровували. Фільтрат ліофілізували насуху з утворенням сполуки 73 (7,5 г). Спосіб B; Rt: 3,44 хвилини, маса/заряд: 351,1 (M+H)⁺, точна маса: 350,1 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,49 (1 H, br. s), 8,36 (1 H, t, J=1,5 Гц), 8,19 (1 H, ddd, J=7,8, 1,5, 1,0 Гц), 8,01 (1 H, ddd, J=7,8, 1,5, 1,0 Гц), 7,76 (1 H, t, J=7,8 Гц), 7,68 (1 H, dd, J=7,0, 3,0 Гц), 7,75 (1 H, bs), 7,59 (1 H, ddd, J=9,0, 4,5, 3,0 Гц), 7,15 (1 H, t, J=9,0 Гц), 3,14-3,33 (1 H, m), 2,25 (3 H, d, J=1,5 Гц), 0,96 (6 H, d, J=6,5 Гц).



Сполука 74

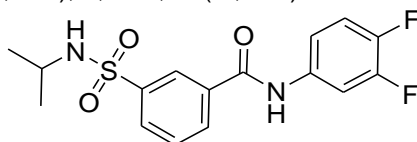
Одержували подібно до того, як описано для сполуки 73, з використанням 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну замість 4-фтор-3-метиланіліну. Очищали за допомогою HPLC Synergi 150 × 30 мм × 5 мкм (елюент: CH_3CN в H_2O (0,05 % HCl) від 45 % до 75 %, об'єм/об'єм). Спосіб A; Rt: 5,62 хвилини, маса/заряд: 405,2 (M+H)⁺, точна маса: 404,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,82 (1 H, s), 8,39 (1 H, t, J=1,5 Гц), 8,17-8,30 (2 H, m), 8,07-8,17 (1 H, m), 8,03 (1 H, d, J=7,8), 7,73-7,83 (2 H, m), 7,55 (1 H, t, J=10,0 Гц), 3,20-3,33 (1 H, m), 0,95 (6 H, d, J=6,5 Гц).



Сполука 84

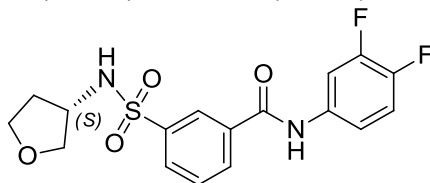
Суміш N-(3-бром-4-фторфеніл)-3-(N-ізопропілсульфамоїл)бензаміду (одержаного подібно до того, як описано для сполуки 73, з використанням 3-бром-4-фтораніліну замість 4-фтор-3-

метиланіліну і очищеного за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії на RP-18 (елюент: CH₃CN в H₂O (0,05 % NH₄HCO₃) від 40 % до 70 %, об'єм/об'єм); 700 мг, 1,69 ммоль), циклопропілборонової кислоти (0,22 г, 2,529 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,20 г, 0,169 ммоль) і Na₂CO₃ (1,43 г, 13,49 ммоль) у воді (7 мл), EtOH (7 мл) і толуолі (7 мл) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням протягом 40 хвилин при 100 °C в N₂. Реакційну суміш фільтрували через целіт. До фільтрату додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували за допомогою етилацетату (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над Na₂SO₄. Розчинник видаляли in vacuo. Залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії на RP-18 (елюент: CH₃CN в H₂O (0,1 % TFA) від 20 % до 50 %, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали, а леткі речовини видаляли in vacuo. Водний шар доводили до pH=7 насиченим водним NaHCO₃ і екстрагували за допомогою етилацетату (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄. Розчинник видаляли in vacuo і одержаний залишок потім очищали надкритичною рідинною хроматографією (колонка: Chiralpak AD-3 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; рухома фаза: метанол (0,05 % діетиламін) в CO₂ від 5 % до 40 %. Швидкість потоку: 2,5 мл/хвилина). Чисті фракції збирали, а леткі речовини видаляли in vacuo. Залишок суспендували у воді (5 мл) і ліофілізували насуху з утворенням сполуки 84 (35 мг). Спосіб B; Rt: 4,18 хвилини, маса/заряд: 377,1 (M+H)⁺, точна маса: 376,1. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,34 (s, 1 H), 8,12 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,97-8,07 (m, 2 H), 7,65 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,36-7,46 (m, 1 H), 7,15-7,22 (m, 1 H), 7,01 (t, J=9,3 Гц, 1 H), 4,65 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 3,44-3,58 (m, 1 H), 2,04-2,16 (m, 1 H), 1,10 (d, J=6,5 Гц, 6 H), 0,96-1,06 (m, 2 H), 0,71-0,82 (m, 2 H).



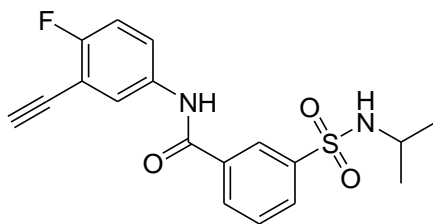
Сполука 88

Одержували подібно до того, як описано для сполуки 73, з використанням 3,4-дифтораніліну замість 4-фтор-3-метиланіліну. Спосіб E; Rt: 5,31 хвилини, маса/заряд: 355,1 (M+H)⁺, точна маса: 354,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,71 (s, 1 H), 8,36 (t, J=1,5 Гц, 1 H), 8,19 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,98-8,08 (m, 1 H), 7,94 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 7,71-7,83 (m, 2 H), 7,53-7,59 (m, 1 H), 7,42-7,51 (m, 1 H), 3,21-3,29 (m, 1 H), 0,96 (d, J=6,5 Гц, 6 H).



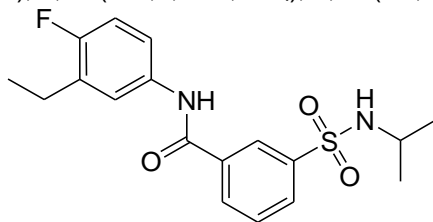
Сполука 90

3-(Хлорсульфоніл)бензоїлхлорид (1200 мг, 5,0 ммоль) розчиняли в дихлорметані (15 мл). Розчин 3,4-дифтораніліну (650 мг, 5,0 ммоль) і триетиламіну (606 мг, 6,0 ммоль) в дихлорметані (15 мл) додавали до суміші при 0 °C. Суміш перемішували при 25 °C протягом 1 години. До одержаної реакційної суміші додавали розчин триетиламіну (606 мг, 6,0 ммоль) і (S)-тетрагідрофуран-3-аміну (460,0 мг, 5,3 ммоль) в дихлорметані (15 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 25 °C протягом 1 години. Розчинник видаляли in vacuo. Одержаний залишок очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії на RP-18 (елюент: CH₃CN у воді (0,1 % TFA) від 30 % до 60 %, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали і органічний розчинник випарювали. Водний шар нейтралізували насиченим водним NaHCO₃ до pH=7-8. Суміш екстрагували за допомогою дихлорметану (3 × 15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з утворенням сполуки 90 (710 мг). Спосіб A; Rt: 4,16 хвилини, маса/заряд: 383,0 (M+H)⁺, точна маса: 382,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,54-1,63 (m, 1 H), 1,83-1,93 (m, 1 H), 3,32-3,38 (m, 1 H), 3,52-3,63 (m, 2 H), 3,63-3,77 (m, 2 H), 7,45 (dt, J=10,5, 9,0 Гц, 1 H), 7,51-7,57 (m, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,92 (ddd, J=13,3, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 8,02 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,09 (d, J=6,5 Гц, 1 H), 8,20 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H). SFC: колонка: Chiralcel OJ-H 250 × 4,6 мм I.D., 5 мкм; потік: 2,35 мл/хвилина; рухома фаза: метанол (0,05 % діетиламін) в CO₂ від 5 % до 40 %; Rt: 5,61 хвилини [α]_D²⁰ = + 3,21 (с 0,624 % вага/об'єм, DMF).



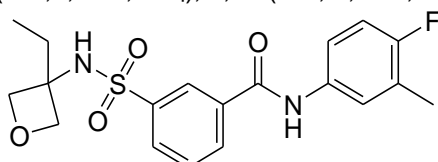
Сполука 91

N-(3-бром-4-фторфеніл)-3-(N-ізопропілсульфамойл)бензамід (1,5 г, 3,61 ммоль), етинілтриметилсилан (1,77 г, 18,06 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,127 г, 0,181 ммоль) і йодид міді (34,4 мг, 0,181 ммоль) розчиняли в діізопропіламіні (10 мл). Суміш перемішували при 80 °С в автоклаві протягом 24 годин. Розчинник видаляли *in vacuo* і додавали дихлорметан (30 мл). Суміш промивали водою (20 мл) і водний шар екстрагували за допомогою дихлорметану (20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над Na₂SO₄. Розчинник видаляли *in vacuo*. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: петролейний ефір/етилацетат від 100/1 до 60/40) з утворенням N-(4-фтор-3-((триметилсиліл)етиніл)феніл)-3-(N-ізопропілсульфамойл)бензаміду (0,8 г). N-(4-Фтор-3-((триметилсиліл)етиніл)феніл)-3-(N-ізопропілсульфамойл)бензамід (0,8 г, 1,66 ммоль) і TFA (4 мл) розчиняли у безводному CH₂Cl₂ (16 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом ночі, а потім концентрували *in vacuo*. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/0 до 75/25) з утворенням сполуки 91 (220 мг). Спосіб А; Rt: 5,12 хвилини, маса/заряд: 361,3 (M+H)⁺, точна маса: 360,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,60 (1 H, s), 8,35 (1 H, t, J=1,5 Гц), 8,18 (1 H, d, J=8,0 Гц), 8,00 (1 H, d, J=8,0 Гц), 7,97 (1 H, dd, J=6,5, 3,0 Гц), 7,77-7,84 (1 H, m), 7,70-7,79 (2 H, m), 7,32 (1 H, t, J=9,0 Гц), 4,52 (1H, s) 3,22-3,31 (1 H, m), 0,94 (6 H, d, J=6,5 Гц).



Сполука 92

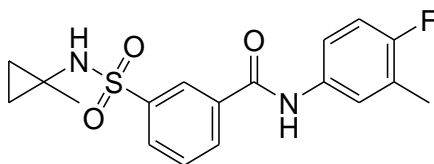
N-(4-фтор-3-((триметилсиліл)етиніл)феніл)-3-(N-ізопропілсульфамойл)бензамід (0,8 г, 1,66 ммоль) і TFA (4 мл) розчиняли у безводному CH₂Cl₂ (16 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом ночі. Суміш концентрували з утворенням неочищеного N-(3-етиніл-4-фторфеніл)-3-(N-ізопропілсульфамойл)бензаміду, який використовували як такий на наступному етапі (650 мг). До розчину N-(3-етиніл-4-фторфеніл)-3-(N-ізопропілсульфамойл)бензаміду (0,6 г) в MeOH (20 мл) додавали Pd-C (10 %, 0,2 г) в атмосфері N₂. Суміш перемішували в атмосфері водню (50 фунтів на квадратний дюйм) при 25 °С протягом 4 годин. Після фільтрації на целіті розчинник видаляли *in vacuo* і одержаний залишок очищали за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою C-18 (елюент: CH₃CN в H₂O (0,05 % HCl) від 42 % до 72 %, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали, а леткі речовини видаляли *in vacuo*. Водний шар доводили до pH=7 за допомогою іонообмінної смоли Amberlite IRA-900 (форма OH), фільтрували і ліофілізували насухо з утворенням сполуки 92 (160 мг). Спосіб В; Rt: 4,13 хвилини, маса/заряд: 365,3 (M+H)⁺, точна маса: 364,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,48 (1 H, s), 8,35 (1 H, t, J=1,5 Гц), 8,18 (1 H, d, J=8,0 Гц), 7,99 (1 H, d, J=8,0 Гц), 7,70-7,78 (2 H, m), 7,65-7,70 (1 H, m), 7,57-7,65 (1 H, m), 7,13 (1 H, t, J=9,0 Гц), 3,21-3,32 (1 H, m), 2,62 (2 H, q, J=7,5 Гц), 1,18 (3 H, t, J=7,5 Гц), 0,94 (6 H, d, J=6,5 Гц).



Сполука 93

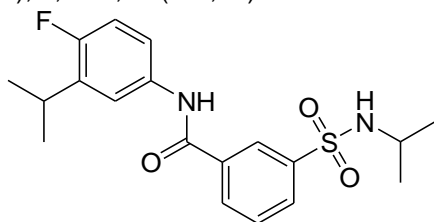
До розчину 3-(хлорсульфоніл)бензоїлхлориду (0,50 г, 2,09 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) додавали DIPEA (1,35 г, 10,45 ммоль), а потім повільно додавали 4-фтор-3-метиланілін (0,25 г, 1,99 ммоль). Після перемішування при 25 °С протягом 0,5 години додавали 3-етил оксетан-3-амін (0,21 г, 2,09 ммоль). Через 1 годину одержану в результаті суміш розводили за допомогою CH₂Cl₂ (15 мл), промивали за допомогою насиченого водного NaHCO₃ (15 мл) і сольового розчину (10 мл) і сушили над безводним MgSO₄. Розчинник видаляли *in vacuo* і одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента:

петролейний ефір/етилацетат від 100/0 до 80/20) з утворенням сполуки 93 (70 мг). Спосіб В; Rt: 3,79 хвилини, маса/заряд: 393,3 (M+H)⁺, точна маса: 392,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,50 (1 H, s), 8,47 (1 H, br. s), 8,38 (1 H, t, J=1,5 Гц), 8,22 (1 H, d, J=8,0 Гц), 8,03 (1 H, d, J=8,0 Гц), 7,78 (1 H, t, J=8,0 Гц), 7,68 (1 H, dd, J=7,5, 2,5 Гц), 7,56-7,64 (1 H, m), 7,15 (1 H, t, J=9,0 Гц), 4,51 (2 H, d, J=6,5 Гц), 4,19 (2 H, d, J=6,5 Гц), 2,25 (3 H, d, J=1,5 Гц), 1,84 (2 H, q, J=7,0 Гц), 0,64 (3 H, t, J=7,0 Гц).



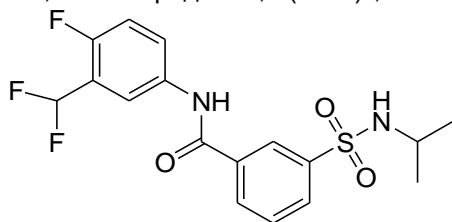
Сполука 94

3-(Хлорсульфоніл)бензоїлхлорид (1200 мг, 5,0 ммоль) розчиняли в дихлорметані (15 мл). Розчин 4-фтор-3-метиланіліну (625 мг, 5,0 ммоль) і триетиламіну (606 мг, 6,0 ммоль) в дихлорметані (15 мл) додавали до суміші при 0 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 1 години. Реакційну суміш використовували для наступного етапу без додаткового очищення (неочищено, 30 мл). До вищезгаданої реакційної суміші додавали розчин триетиламіну (606 мг, 6,0 ммоль) і 1-метилциклопропанамін (425,0 мг, 5,9 ммоль) в дихлорметані (15 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 1 години. Розчинник видаляли in vacuo. Залишок очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії із оберненою фазою (елюент: CH₃CN у воді від 40 % до 70 %, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали і органічний розчинник випарювали. Водний шар нейтралізували насиченим водним NaHCO₃ до pH=7-8. Суміш екстрагували за допомогою дихлорметану (3 × 15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з утворенням сполуки 94 (365 мг). Спосіб В; Rt: 3,40 хвилини, маса/заряд: 363,0 (M+H)⁺, точна маса: 362,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,49 (1 H, s), 8,35 (1 H, t, J=1,5 Гц), 8,17-8,23 (2 H, m), 7,99 (1 H, d, J=8,0 Гц), 7,76 (1 H, t, J=8,0 Гц), 7,68 (1 H, dd, J=7,0, 2,5 Гц), 7,56-7,62 (1 H, m), 7,14 (1 H, t, J=9,0 Гц), 2,25 (3 H, d, J=1,5 Гц), 1,06 (3 H, s), 0,58-0,63 (2 H, m), 0,37-0,42 (2 H, m).



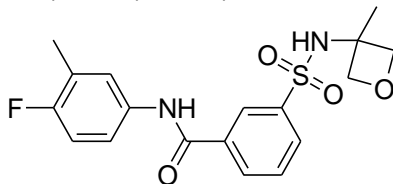
Сполука 95

Суміш N-(3-бром-4-фторфеніл)-3-(N-ізопропілсульфамойл)бензаміду (800 мг, 1,93 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (0,65 г, 3,85 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (111 мг, 0,096 ммоль) і K₂CO₃ (0,53 г, 3,85 ммоль) у діоксані (8 мл) і воді (2 мл) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням протягом 110 хвилин при 120 °С в атмосфері N₂. Реакційну суміш розводили за допомогою етилацетату (20 мл) і каталізатор відфільтровували. Фільтрат концентрували in vacuo. Додавали воду (20 мл) і водний шар екстрагували за допомогою етилацетату (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над Na₂SO₄. Розчинник видаляли in vacuo і одержаний залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії із оберненою фазою C-18 (елюент: CH₃CN в H₂O (0,1 % TFA) від 40 % до 70 %, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали і органічний розчинник видаляли in vacuo. Водний шар ліофілізували насуху з утворенням N-(4-фтор-3-(проп-1-ен-2-іл)феніл)-3-(N-ізопропілсульфамойл)бензаміду (300 мг). N-(4-фтор-3-(проп-1-ен-2-іл)феніл)-3-(N-ізопропілсульфамойл)бензамід (180 мг) і Pd/C(вологий) (20 мг) перемішували в метанолі (4 мл) в атмосфері водню при 25 °С протягом 3 годин. Суміш фільтрували через целіт і фільтрат випарювали насуху in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/0 до 70/30). Леткі речовини видаляли in vacuo з одержанням в результаті сполуки 95 (175 мг). Спосіб В; Rt: 4,33 хвилини, маса/заряд: 379,3 (M+H)⁺, точна маса: 378,1.



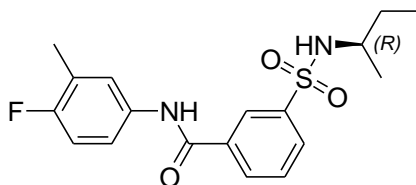
Сполука 96

3-(Дифторметил)-4-фторанілін (1,20 г, 7,448 ммоль), 3-(N-ізопропілсульфамоїл)бензойну кислоту (0,90 г, 3,699 ммоль) і DIPEA (1,93 мл, 11,10 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали HATU (1,41 г, 3,699 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 20 °C протягом 2 годин. Суміш розводили CH_2Cl_2 (10 мл) і H_2O (10 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали за допомогою насиченого водного NaHCO_3 (10 мл) і сольового розчину (10 мл) і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли *in vacuo* і одержаний залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії із оберненою фазою C-18 (елюент: CH_3CN в H_2O (0,1% NH_4HCO_3) від 45 % до 75 %, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали і органічний розчинник видаляли *in vacuo*. Водний шар ліофілізували насуху з одержанням сполуки 96 (0,885 г). Спосіб А; Rt: 5,16 хвилини, маса/заряд: 387,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точна маса: 386,1. ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,72 (1 H, s), 8,38 (1 H, t, J=1,5 Гц), 8,21 (1 H, d, J=8,0 Гц), 8,06-8,13 (1 H, m), 8,02 (1 H, d, J=8,0 Гц), 7,92-8,00 (1 H, m), 7,72-7,82 (2 H, m), 7,40 (1 H, t, J=9,5 Гц), 7,25 (1 H, t, J=55 Гц), 3,23-3,32 (1 H, m), 0,95 (6 H, d, J=6,5 Гц).



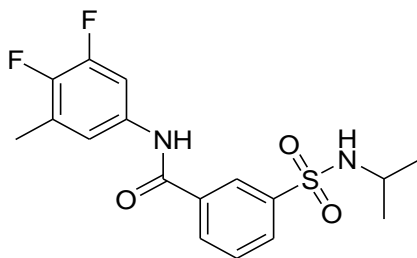
Сполука 97

До 3-(4-фтор-3-метилфенілкарбамоїл)бензол-1-сульфонілхлориду (500 мг, 1,53 ммоль) в толуолі (10 мл) при кімнатній температурі по краплях додавали розчин діізопропілетиламіну (0,657 мл, 141,6 ммоль) і 3-метил-3-оксетанаміну гідрохлориду (207 мг, 1,68 ммоль) в толуолі (5 мл) і дихлорметані (10 мл). Через 2 години реакційну суміш промивали за допомогою 1М хлористоводневої кислоти (2 × 10 мл, насиченого NaHCO_3 (2 × 10 мл) і сольового розчину (2 × 10 мл). Органічний шар сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску, доки не залишався тільки толуол. Утворений білий осад фільтрували і повторно кристалізували з діізопропіловим ефіром і ацетонітрилом. Кристали сушили у вакуумній печі при 55 °C протягом 20 годин з одержанням сполуки 97 (361 мг) у вигляді білої твердої речовини. Спосіб F; Rt: 0,89 хвилини, маса/заряд: 379,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точна маса: 378,1. ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,41 (s, 3 H), 2,25 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 4,14 (d, J=6,3 Гц, 2 H), 4,56 (d, J=6,3 Гц, 2 H), 7,14 (t, J=9,0 Гц, 1 H), 7,52-7,64 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,77 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,99-8,06 (m, 1 H), 8,20 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,37 (t, J=1,5 Гц, 1 H), 8,50 (br. s., 1 H), 10,48 (s, 1 H).



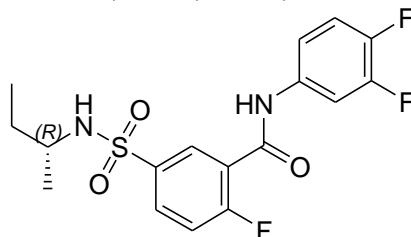
Сполука 98

До 3-(4-фтор-3-метилфенілкарбамоїл)бензол-1-сульфонілхлориду (500 мг, 1,53 ммоль) в толуолі (10 мл) при кімнатній температурі по краплях додавали розчин діізопропілетиламіну (0,657 мл, 141,6 ммоль) і (R)-(-)-2-амінобутану (130 мг, 1,83 ммоль) в толуолі (5 мл) і дихлорметані (10 мл). Через 2 години реакційну суміш промивали за допомогою 1М водної HCl (2 × 10 мл), NaHCO_3 (2 × 10 мл) і сольового розчину (2 × 10 мл). Органічний шар сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували і концентрували при пониженому тиску, доки не залишався тільки толуол. Утворений білий осад фільтрували, повторно кристалізували (діізопропіловий ефір і ацетонітрил) і сушили *in vacuo* при 55 °C протягом 20 годин з утворенням сполуки 98 (257 мг) у вигляді білої твердої речовини. Спосіб F; Rt: 1,04 хвилини, маса/заряд: 382,1 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, точна маса: 364,1. ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,71 (t, J=7,5 Гц, 3 H), 0,88 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 1,31 (quin, J=7,5 Гц, 2 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,05-3,18 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,0 Гц, 1 H), 7,55-7,62 (m, 1 H), 7,63-7,72 (m, 2 H), 7,75 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 8,00 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,18 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,36 (t, J=1,5 Гц, 1 H), 10,46 (s, 1 H).



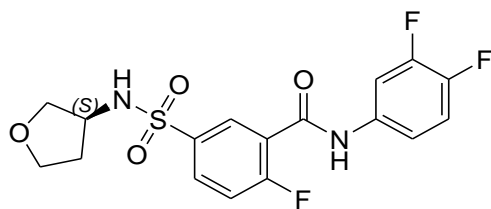
Сполука 99

Суміш 3-(N-ізопропілсульфамойл)бензойної кислоти (2,3 г, 9,615 ммоль), 3-бром-4,5-дифтораніліну (2 г, 9,615 ммоль) і DIPEA (5 мл) в CH_2Cl_2 (30 мл) охолоджували до 0°C і додавали HATU (4,39 г, 11,538 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 годин при 20°C . Суміш промивали за допомогою 1 н. HCl (30 мл) і сольового розчину (30 мл) і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографією на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/0 до 70/30) з утворенням неочищеного N-(3-бром-4,5-дифторфеніл)-3-(N-ізопропілсульфамойл)бензаміду (4 г). Суміш N-(3-бром-4,5-дифторфеніл)-3-(N-ізопропілсульфамойл)бензаміду (1 г, 2,308 ммоль), метилборонової кислоти (1 г, 4,616 ммоль), Cs_2CO_3 (2,26 г, 6,924 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфенілу (95 мг, 0,231 ммоль) і трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,21 г, 0,231 ммоль) в діоксані (15 мл) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням протягом 40 хвилин при 120°C в атмосфері N_2 . Після охолодження суміш фільтрували через целіт і фільтрат випарювали насухо. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/0 до 70/30), а потім очищали за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії із оберненою фазою C-18 (елюент: CH_3CN в H_2O (0,1 % TFA) від 38 % до 68 %, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали і половину летких речовин видаляли *in vacuo*. Суміш доводили до pH=7 за допомогою аніонообмінної смоли Amberlite IRA-900 (OH) і смолу відфільтровували. Органічний розчинник концентрували *in vacuo* і водний шар ліофілізували насухо. Потім одержаний продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/0 до 70/30) з одержанням сполуки 99 (190 мг). Спосіб A; Rt: 6,09 хвилини, маса/заряд: 369,2 (M+H)⁺, точна маса: 368,1, ^1H ЯМР (400 МГц, CH_2Cl_2 -d) δ ppm 8,35 (1 H, t, J=1,5 Гц), 8,09-8,17 (2 H, m), 8,04 (1 H, dt, J=8,0, 1,5 Гц), 7,66 (1 H, t, J=8,0 Гц), 7,54 (1 H, ddd, J=11,5, 6,5, 3,0 Гц), 7,14-7,22 (1 H, m), 4,72 (1 H, d, J=8,0 Гц), 3,43-3,60 (1 H, m), 2,32 (3 H, d, J=2,0 Гц), 1,10 (6 H, d, J=6,5 Гц).



Сполука 100

5-(Хлорсульфоніл)-2-фторбензойну кислоту (7 г, 29,3 ммоль) розчиняли в дихлорметані (70 мл). Додавали DMF (0,7 мл), а потім по краплях додавали оксалілхлорид (4,46 г, 35,16 ммоль) при 0°C . Суміш перемішували протягом 1 години при 20°C . Суміш концентрували *in vacuo* і неочищений 5-(хлорсульфоніл)-2-фторбензоїлхлорид розчиняли в дихлорметані (15 мл). Розчин 3,4-дифтораніліну (3,6 г, 27,87 ммоль) і DIPEA (4,6 г, 35,20 ммоль) в дихлорметані (60 мл) додавали до суміші при 0°C . Суміш перемішували при 25°C протягом 1 години і використовували безпосередньо на наступному етапі. До вищезгаданої реакційної суміші додавали розчин (R)-(-)-2-амінобутану (2,2 г, 29,34 ммоль) і додавали DIPEA (4,6 г, 35,20 ммоль) в дихлорметані (60 мл) при 0°C . Одержану в результаті суміш перемішували при 25°C протягом 1 години. Суміш концентрували *in vacuo* і одержаний залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії із оберненою фазою (елюент: CH_3CN у воді (0,1 % TFA) від 25 % до 55 %, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали і органічний розчинник випарювали. Водний розчин доводили до pH=7 насиченим водним NaHCO_3 . Суміш екстрагували за допомогою дихлорметану (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Одержаний залишок суспендували у воді (10 мл) і водний шар ліофілізували насухо з одержанням сполуки 100 (4,7 г). Спосіб B; Rt: 4,70 хвилини, маса/заряд: 387,2 (M+H)⁺, точна маса: 386,1.

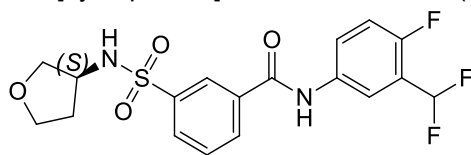


Сполука 101

(S)-Тетрагідрофуран-3-аміну гідрохлорид (5,17 г, 42 ммоль) і NaOH (5 г, 126 ммоль) розчиняли в THF (50 мл) і H₂O (50 мл). 5-(Хлорсульфоніл)-2-фторбензойну кислоту (10 г, 42 ммоль) додавали при 0 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 4 годин. Суміш промивали за допомогою етилацетату (3 × 20 мл). Водний шар відокремлювали і регулювали до pH=3 за допомогою 1 н. HCl. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над Na₂SO₄. Розчинник видаляли in vacuo з одержанням (S)-2-фтор-5-(N-(тетрагідрофуран-3-іл)сульфамойл)бензойної кислоти (2,1 г). (S)-2-Фтор-5-(N-(тетрагідрофуран-3-іл)сульфамойл)бензойну кислоту (1 г, 3,457 ммоль), 3,4-дифторанілін (0,53 г, 4,15 ммоль) і триетиламін (0,7 г, 6,9 ммоль) розчиняли в DMF (400 мл) і додавали HATU (1,57 г, 4,15 ммоль) при 0 °С. Далі суміш перемішували при 20 °С протягом 6 годин. Розчинник видаляли in vacuo і одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: петролейний ефір:етилацетат = 5:1) з одержанням сполуки 101 (0,8 г). Спосіб B; Rt: 4,15 хвилини, маса/заряд: 401,3 (M+H)⁺, точна маса: 400,1.

Синтез 3-[[3(S)-тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойної кислоти

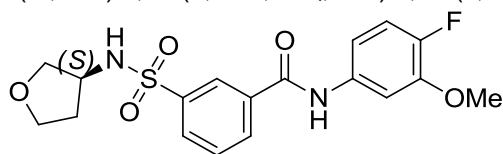
(3S)-Тетрагідрофуран-3-аміну гідрохлорид (5,6 г, 45,3 ммоль) і NaOH (5,2 г, 130 ммоль) розчиняли в THF (50 мл) і H₂O (50 мл). 3-(Хлорсульфоніл)бензойну кислоту (10 г, 45,325 ммоль) додавали при 0 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 4 годин. Водний шар відокремлювали і pH доводили до 2 за допомогою 1 н. HCl. Суміш промивали етилацетатом (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари концентрували in vacuo з одержанням 3-[[3(S)-тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойної кислоти (11,2 г).



Сполука 102

Суміш (S)-тетрагідрофуран-3-аміну гідрохлориду (11,2 г, 90,7 ммоль) і NEt₃ (50,5 мл, 362,6 ммоль) в сухому CH₂Cl₂ (400 мл) перемішували протягом 5 хвилин при 20 °С.

Додавали 3-(хлорсульфоніл)бензойну кислоту (20 г, 90,7 ммоль) і суміш перемішували протягом ночі при 20 °С. Реакційну суміш промивали за допомогою 1 н. HCl (100 мл), водний шар екстрагували за допомогою дихлорметану (2 × 200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і розчинник видаляли in vacuo з одержанням 3-[[3(S)-тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойної кислоти (16,3 г). 3-[[3(S)-Тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойну кислоту (3 г, 11,058 ммоль), 3-(дифторметил)-4-фторанілін (2,1 г, 13,3 ммоль) і триетиламін (3,3 г, 33 ммоль) розчиняли в DMF (400 мл). PyBrOP (132705-51-2, 6,2 г, 13,3 ммоль) додавали при 0 °С. Суміш перемішували при 50 °С протягом 12 годин. Розчинник видаляли in vacuo і одержаний залишок очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії із оберненою фазою (рухома фаза: CH₃CN у воді (0,1 % TFA) від 30 % до 60 %). Чисті фракції збирали та нейтралізували твердим NaHCO₃. Органічний розчинник видаляли in vacuo і утворений осад фільтрували, промивали за допомогою H₂O (5 мл) і сушили при високому вакуумі. Одержаний залишок суспендували у воді (5 мл) і ліофілізували насуху з одержанням сполуки 102 (2,3 г). Спосіб A; Rt: 5,32 хвилини, маса/заряд: 415,2 (M+H)⁺, точна маса: 414,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,53-1,68 (m, 1 H) 1,82-1,99 (m, 1 H) 3,27-3,42 (m, 1 H) 3,51-3,90 (m, 4 H) 7,26 (t, J=55 Гц, 1 H) 7,36-7,51 (m, 1 H) 7,80 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,92-8,00 (m, 1 H) 8,01-8,08 (m, 1 H) 8,08-8,15 (m, 2 H) 8,25 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 10,75 (s, 1 H).

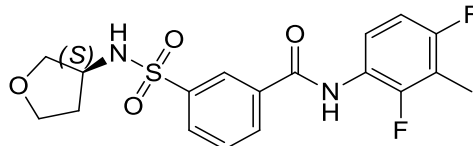


Сполука 103

3-[[3(S)-Тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойну кислоту (400 мг, 1,47 ммоль) розчиняли в DMF (0,5 мл) і CH₂Cl₂ (10 мл). Додавали (COCl)₂ (223 мг, 1,76 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 2 годин. Розчинник видаляли in vacuo і одержаний залишок випарювали разом з толуолом (2 × 10 мл) з одержанням неочищеного 3-[[3(S)-тетрагідрофуран-

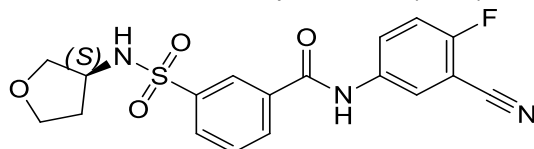
3-іл]сульфамойл]бензоїлхлориду (400 мг). Неочищений продукт використовували на наступному етапі без очищення. 3-[[[(3S)-Тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензоїлхлорид (200 мг) розчиняли в дихлорметані (5 мл). Додавали 4-фтор-3-метоксіанілін (78 мг, 0,552 ммоль) і триетиламін (167 мг, 1,65 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 2 годин, промивали за допомогою H₂O (5 мл) і водний шар екстрагували за допомогою дихлорметану (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари концентрували in vacuo. Одержаний залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії із оберненою фазою (рухома фаза: CH₃CN у воді (0,1 % TFA) від 30 % до 60 %). Чисті фракції збирали та нейтралізували твердим NaHCO₃. Органічний розчинник видаляли in vacuo. Одержаний осад фільтрували, промивали за допомогою H₂O (5 мл) і сушили при високому вакуумі. Залишок суспендували у воді (5 мл), ліофілізували насухо з одержанням сполуки 103 (140 мг). Спосіб А; Rt: 4,98 хвилини, маса/заряд: 395,2 (M+H)⁺, точна маса: 394,1.

Одержували подібно до того, як описано для сполуки 103:



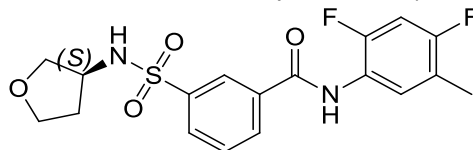
Сполука 104

Спосіб А; Rt: 5,17 хвилини, маса/заряд: 397,3 (M+H)⁺, точна маса: 396,1.



Сполука 105

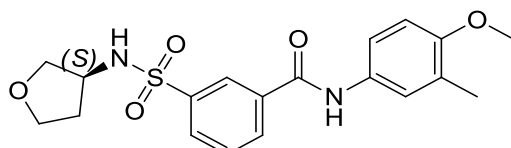
Спосіб А; Rt: 5,10 хвилини, маса/заряд: 389,1 (M+H)⁺, точна маса: 390,2.



Сполука 106

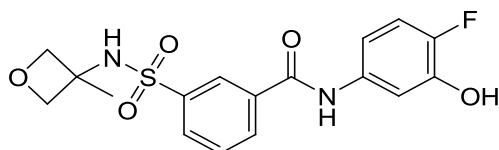
Спосіб А; Rt: 5,18 хвилини, маса/заряд: 397,2 (M+H)⁺, точна маса: 396,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,54-1,69 (m, 1 H) 1,82-1,98 (m, 1 H) 2,24 (s, 3 H) 3,35-3,40 (m, 1 H) 3,52-3,66 (m, 2 H) 3,66-3,83 (m, 2 H) 7,32 (t, J=10,0 Гц, 1 H) 7,49 (t, J=8,5 Гц, 1 H) 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 8,04 (d, J=8,0 Гц, 1 H) 8,07-8,18 (m, 1 H) 8,23 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 10,40 (br. s, 1 H).



Сполука 107

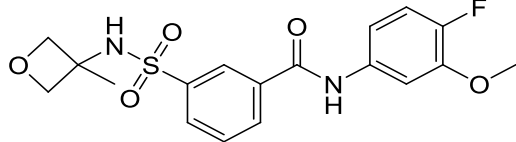
3-[[[(3S)-Тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойну кислоту (270 мг, 1,0 ммоль) розчиняли в дихлорметані (5 мл). До суміші додавали 3-метил-4-метоксіанілін (165 мг, 1,2 ммоль) і триетиламін (145 мг, 1,4 ммоль) при 20 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 5 хвилин. Додавали HATU (456 мг, 1,2 моля), а потім суміш перемішували при 20 °С протягом 8 годин. Розчинник видаляли in vacuo і одержаний залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 20 мм * 5 мкм. А: H₂O+0,1 % TFA. В: MeCN від 30 % до 60 % В в А). Збирали фракції продукту і органічний розчинник випарювали in vacuo. Водний шар нейтралізували насиченим водним NaHCO₃ і екстрагували за допомогою дихлорметану (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням сполуки 107 (135 мг). Спосіб А; Rt: 5,24 хвилини, маса/заряд: 391,3 (M+H)⁺, точна маса: 390,1.



Сполука 108

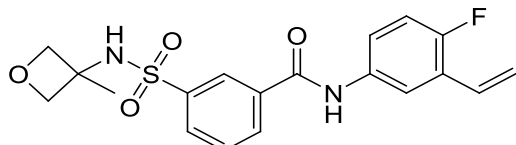
5-Аміно-2-фторфенол (234 мг, 1,84 ммоль) і 3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойну кислоту (500 мг, 1,84 ммоль) розчиняли в дихлорметані (8 мл). Додавали PyBrOP (132705-51-2,

1030 мг, 2,21 ммоль), а потім по краплях додавали DIPEA (714 мг, 5,53 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 1 години при 25 °С. Суміш промивали за допомогою насиченої водної лимонної кислоти (15 мл), насиченого водного NaHCO₃ (15 мл) і сольового розчину і сушили над Na₂SO₄. Розчинник видаляли in vacuo. Одержаний залишок очищали за допомогою обернено-фазової препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (рухома фаза: CH₃CN у воді (0,05 % NH₄HCO₃) від 29 % до 39 %). Чисті фракції збирали, а леткі речовини видаляли in vacuo. Залишковий водний шар ліофілізували насухо з одержанням сполуки 108 (60 мг). Спосіб А; Rt: 4,47 хвилини, маса/заряд: 381,2 (M+H)⁺, точна маса: 380,1.



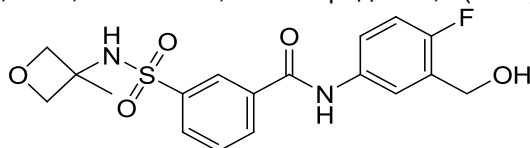
Сполука 109

Одержували подібно до того, як описано для сполуки 108, з використанням 4-фтор-3-метоксіаніліну замість 5-аміно-2-фтор-фенолу. Спосіб А; Rt: 5,03 хвилини, маса/заряд: 395,2 (M+H)⁺, точна маса: 394,1.



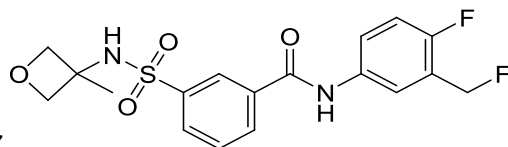
Сполука 110

Додавали DIPEA (2,85 г, 22,08 ммоль) до розчину 3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти (3,0 г, 11,06 ммоль) і HATU (4,20 г, 11,05 ммоль) в DMF (100 мл) при 25 °С. Через 30 хвилин до розчину додавали 3-бром-4-фторанілін (2,1 г, 11,05 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом ночі. Розчинник видаляли in vacuo і одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір:етилацетат: від 10:1 до 5:1). Чисті фракції збирали і розчинник видаляли in vacuo з одержанням N-(3-бром-4-фторфеніл)-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензаміду (сполуки 160, 2,5 г). Суміш N-(3-бром-4-фторфеніл)-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензаміду (0,3 г, 0,68 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (54,2 мг, 0,35 ммоль), Pd (dppf) Cl₂ (50 мг, 0,068 ммоль), KOAc (108 мг, 1,1 ммоль) і Na₂CO₃ (100 мг, 0,94 ммоль) в CH₃CN (10 мл) і H₂O (2 мл) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням протягом 30 хвилин при 130 °С в атмосфері N₂. Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрувальний осад промивали за допомогою етилацетату (2 × 10 мл). Органічний шар відокремлювали від фільтрату, промивали за допомогою сольового розчину і сушили над Na₂SO₄. Розчинник видаляли in vacuo. Одержаний залишок очищали за допомогою обернено-фазової препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (елюент: CH₃CN в H₂O (0,05 % NH₃·H₂O) від 30 % до 80 %, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали, а леткі речовини видаляли in vacuo. Водний шар ліофілізували насухо з одержанням в результаті сполуки 110 (70 мг). Спосіб В; Rt: 4,19 хвилини, маса/заряд: 391,3 (M+H)⁺, точна маса: 390,1.



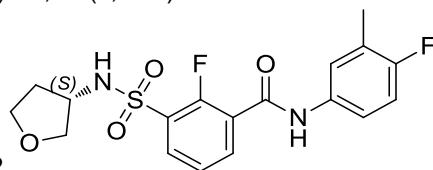
Сполука 111

3-[(3-Метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойну кислоту (3 г, 11,06 ммоль), метил-5-аміно-2-фторбензоат (2,33 г, 13,2 ммоль) і DIPEA (2,84 г, 22 ммоль) розчиняли в DMF (40 мл). HATU (5,02 г, 13,2 ммоль) додавали при 0 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 2 годин. Розчинник видаляли in vacuo і одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: петролейний ефір:етилацетат = 3:1) з одержанням метил-2-фтор-5-[[3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензоїл]аміно]бензоату (2,3 г). Метил-2-фтор-5-[[3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензоїл]аміно]бензоат (0,3 г, 0,71 ммоль) розчиняли в THF (5 мл) і етанолі (5 мл). Додавали NaBH₄ (53 мг, 1,4 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 2 годин при 20 °С. Розчинник видаляли in vacuo і одержаний залишок очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії із оберненою фазою (рухома фаза: CH₃CN у воді (0,1 % TFA) від 34 % до 64 %). Чисті фракції збирали та нейтралізували твердим NaHCO₃. Органічний розчинник видаляли in vacuo. Осад фільтрували, промивали за допомогою H₂O (5 мл) і сушили при високому вакуумі. Залишок суспендували у воді (5 мл) і водний шар ліофілізували насухо з одержанням сполуки 111 (220 мг). Спосіб А; Rt: 4,34 хвилини, маса/заряд: 395,3 (M+H)⁺, точна маса: 394,1.



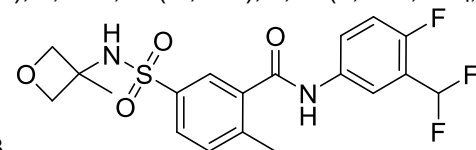
Сполука 127

(2-Фтор-5-нітрофеніл)метанол (4,3 г, 25,1 ммоль) розчиняли в дихлорметані (50 мл). По краплях до суміші додавали діетиламіносірки трифторид (4,5 г, 27,9 ммоль) при -30 °С. Суміш перемішували при 10 °С протягом 4 годин. До суміші додавали метанол (10 мл), а потім суміш перемішували при 10 °С протягом 30 хвилин. Суміш промивали за допомогою сольового розчину (30 мл) і водний шар екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (2 × 30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo з одержанням 1-фтор-2-(фторметил)-4-нітробензолу (3,9 г). Суміш 1-фтор-2-(фторметил)-4-нітро-бензолу (3,1 г, 17,9 ммоль), заліза (4,0 г, 71,6 ммоль) і метанолу (30 мл) перемішували при 65 °С протягом 8 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували in vacuo з одержанням 4-фтор-3-(фторметил)аніліну (1,5 г). 3-(Хлорсульфоніл)бензоїлхлорид (300 мг, 1,2 ммоль) і триетиламін (150 мг, 1,5 ммоль) розчиняли в дихлорметані (20 мл). До суміші додавали 4-фтор-3-(фторметил)анілін (175 мг, 1,22 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 10 °С протягом 30 хвилин. Суміш використовували для наступного етапу без додаткового очищення. Додавали триетиламін (152 мг, 1,5 ммоль) і 3-метил-3-оксетанамін (131 мг, 1,5 ммоль) до одержаної вище реакційної суміші при 0 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 1 години. Розчинник видаляли in vacuo і одержаний залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії із оберненою фазою (колонка: Gemini 250*20 мм*5 мкм. А: H_2O +0,1 % TFA В: MeCN. 27 % - 57 % В в А). Збирали фракції продукту і органічний розчинник видаляли in vacuo. Фракцію нейтралізували насиченим NaHCO_3 . Суміш екстрагували за допомогою дихлорметану (3 × 20 мл) і об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo з одержанням сполуки 127 (91,1 мг). Спосіб А; Rt: 4,95 хвилини, маса/заряд: 397,3 (M+H)⁺, точна маса: 396,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (s, 3 H) 4,14 (d, J=6,3 Гц, 2 H) 4,56 (d, J=6,3 Гц, 2 H) 5,52 (d, J=48 Гц, 2 H) 7,31 (t, J=9,4 Гц, 1 H) 7,72-7,89 (m, 2 H) 7,92-7,97 (m, 1 H) 8,03 (d, J=8,0 Гц, 1 H) 8,23 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,67 (s, 1 H).



Сполука 112

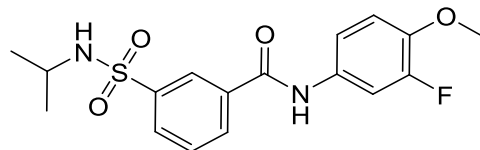
Сполука 123 (255 мг, 0,592 ммоль) і Pd/C (50 мг) перемішували в метанолі (25 мл) в атмосфері водню протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували, концентрували і одержаний залишок сушили in vacuo при 50 °С з одержанням сполуки 112 у вигляді безбарвної смоли (174 мг). Спосіб G; Rt: 1,57 хвилини, маса/заряд: 397,1 (M+H)⁺, точна маса: 396,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,65-1,80 (m, 1 H), 1,91-2,04 (m, 1 H), 2,24 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 3,43 (dd, J=9,0, 4,6 Гц, 1 H), 3,55-3,79 (m, 3 H), 3,80-3,91 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,45-7,57 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,85-8,02 (m, 2 H), 8,40 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 10,62 (s, 1 H).



Сполука 113

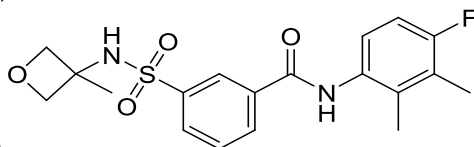
3-Метил-3-оксетан-3-аміну гідрохлорид (210 мг, 1,7 ммоль) і NaOH (204 мг, 5,1 ммоль) розчиняли в 2-метилтетрагідрофурані (5 мл) і H_2O (5 мл). 5-Хлорсульфоніл-2-метилбензойну кислоту (400 мг, 1,7 ммоль) додавали при 0 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 4 годин. Водний шар відокремлювали і доводили до pH=3 за допомогою водн. HCl (1 н.). Суміш екстрагували за допомогою етилацетату (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари концентрували in vacuo з одержанням 2-метил-5-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти (250 мг). 2-Метил-5-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойну кислоту (250 мг, 0,876 ммоль), 3-(дифторметил)-4-фторанілін (178 мг, 1,1 ммоль) і DIPEA (232 мг, 1,8 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл). Додавали NATU (399 мг, 1,05 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 2 годин. Розчинник видаляли in vacuo і одержаний залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії із оберненою фазою (рухома фаза: CH_3CN у воді (0,1 % TFA) від 34 % до 64 %). Чисті фракції збирали і нейтралізували твердим NaHCO_3 . Органічний розчинник видаляли in vacuo і утворений осад фільтрували, промивали за

допомогою H_2O (5 мл) і сушили при високому вакуумі. Залишок суспендували у воді (5 мл) і водний шар ліофілізували насухо з одержанням сполуки 113 (220 мг). Спосіб А; Rt: 5,28 хвилини, маса/заряд: 429,3 (M+H)⁺, точна маса: 428,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 (s, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 4,15 (d, J=6,3 Гц, 2 H) 4,57 (d, J=6,0 Гц, 2 H) 7,24 (t, J=54,5 Гц, 1 H) 7,40 (t, J=9,5 Гц, 1 H) 7,56 (d, J=8,0 Гц, 1 H) 7,71-7,98 (m, 3 H) 8,09 (d, J=4,3 Гц, 1 H) 8,37 (br. s., 1 H) 10,74 (br. s., 1 H).



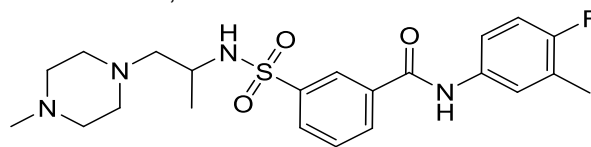
Сполука 114

3-(Ізопропілсульфамойл)бензойну кислоту (190 мг, 0,78 ммоль) розчиняли в дихлорметані (5 мл). До суміші додавали 3-фтор-4-метоксіанілін (139 мг, 0,94 ммоль) і триетиламін (112 мг, 1 ммоль) при 20 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 5 хвилин. До суміші додавали НАТУ (358 мг, 0,94 ммоль) при 20 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 8 годин. Розчинник видаляли in vacuo і одержаний залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 20 мм * 5 мкм. А: H_2O +0,1 % TFA. В: MeCN 30 % - 60 % В в А). Фракції продукту збирали і органічний розчинник випарювали. Водний шар нейтралізували насиченим водним NaHCO_3 . Суміш екстрагували за допомогою дихлорметану (2 * 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo з утворенням сполуки 114 (135 мг). Спосіб А; Rt: 5,60 хвилини, маса/заряд: 367,2 (M+H)⁺, точна маса: 366,1.



Сполука 115

Одержували подібно до того, як описано для сполуки 127, з використанням 4-фтор-2,3-диметиланіліну замість 4-фтор-3-(фторметил)аніліну. Спосіб А; Rt: 4,98 хвилини, маса/заряд: 393,3 (M+H)⁺, точна маса: 392,1.

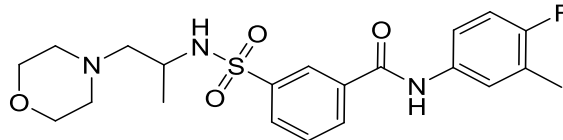


Сполука 116

По краплях додавали 4-фтор-3-метиланілін (9,04 г, 72,2 ммоль) до розчину 3-(хлорсульфоніл)бензоїлхлориду (19,0 г, 79,47 ммоль) в толуолі (300 мл) при 110 °С. Одержану в результаті суміш перемішували при 110 °С протягом 1 години і забезпечували охолодження до 20 °С протягом ночі. Осад фільтрували і повторно кристалізували із сухого толуолу з одержанням 3-[(4-фтор-3-метил-феніл)карбамойл]бензолсульфонілхлориду (20 г). По краплях додавали 3-[(4-фтор-3-метилфеніл)карбамойл]бензолсульфонілхлорид (15 г, 45,77 ммоль) при 0 °С до розчину 2-амінопропан-1-олу (3,437 г, 45,77 ммоль) і триетиламіну (6,946 г) в THF (200 мл). Одержану суміш перемішували протягом 10 хвилин, а потім забезпечували нагрівання до 20 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою 1 н. HCl (50 мл). Суміш екстрагували за допомогою дихлорметану (3 * 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою сольового розчину, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/1 до 50/50) з одержанням N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[(2-гідрокси-1-метилетил)сульфамойл]бензаміду (15,6 г). По краплях додавали діетилдіазен-1,2-дикарбоксилат (4,91 г, 28,19 ммоль) до розчину N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[(2-гідрокси-1-метилетил)сульфамойл]бензаміду (7,8 г, 21,29 ммоль) і PPh₃ (6,14 г, 23,41 ммоль) в THF (500 мл) при -70 °С в атмосфері аргону. Одержану суміш перемішували протягом 1 години, а потім забезпечували нагрівання до 20 °С протягом ночі. Реакційну суміш гасили за допомогою 1 н. HCl (300 мл). Суміш екстрагували за допомогою дихлорметану (4 * 400 мл) і об'єднані органічні шари промивали за допомогою сольового розчину, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/1 до 60/40) з одержанням N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-(2-метилазиридин-1-іл)сульфонілбензаміду (6,5 г). Суміш N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-(2-метилазиридин-1-іл)сульфонілбензаміду (300 мг, 0,861 ммоль) і 1-метилпіперазину (862 мг, 8,61 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) нагрівали мікрохвильовим

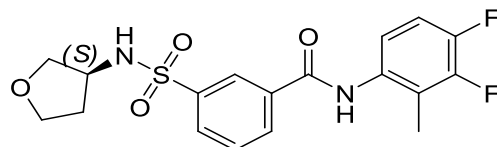
випромінюванням при 150 °C протягом 30 хвилин. Леткі речовини видаляли in vacuo. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/1 до 1/100). Чисті фракції збирали і розчинник видаляли in vacuo. Одержаний залишок очищали за допомогою препаративної

5 високоефективної рідинної хроматографії (колонка: Luna 150*30 мм*5 мкм, рухома фаза: CH₃CN у воді (0,1 % NH₄HCO₃) від 44 % до 74 %). Чисті фракції збирали, концентрували in vacuo і залишковий водний розчин ліофілізували насухо з одержанням сполуки 116 (250 мг). Спосіб A; Rt: 4,26 хвилини, маса/заряд: 449,4 (M+H)⁺, точна маса: 448,2.



Сполука 117

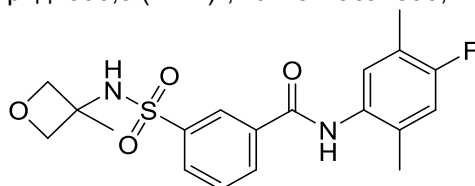
10 Одержували подібно до того, як описано для сполуки 116, з використанням морфоліну замість 1-метилпіперазину. Спосіб A; Rt: 4,45 хвилини, маса/заряд: 436,3 (M+H)⁺, точна маса: 435,2.



Сполука 118

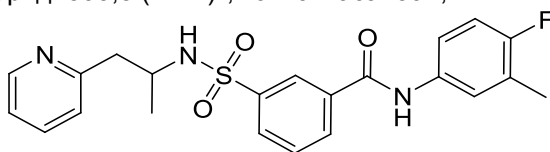
15 До перемішаного розчину 3,4-дифтор-2-метиланіліну (369 мг, 2,6 ммоль), 3-[[[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойної кислоти (700 мг, 2,58 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (1,35 мл, 7,74 ммоль) в DMF (10 мл) додавали Pybrop (132705-51-2, 1,82 г, 3,9 ммоль) при 0 °C. Одержану в результаті суміш перемішували протягом ночі при 18 °C. Суміш концентрували in vacuo, додавали етилацетат (15 мл) і органічний шар промивали за допомогою 1 н. HCl (15 мл) і насиченого водного NaHCO₃ (15 мл). Після сушіння над Na₂SO₄ і

20 концентрування in vacuo неочищений залишок очищали за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії із оберненою фазою (елюент: CH₃CN в H₂O (0,05 % NH₃·H₂O) від 37 % до 37 %, об'єм/об'єм). Чисті фракції збирали, а леткі речовини видаляли in vacuo. Водний шар ліофілізували насухо з одержанням сполуки 118 (238 мг). Спосіб D; Rt: 5,01 хвилини, маса/заряд: 396,9 (M+H)⁺, точна маса: 396,1.



Сполука 119

25 Одержували подібно до того, як описано для сполуки 127, з використанням 4-фтор-2,5-диметиланіліну замість 4-фтор-3-(фторметил)аніліну і DIPEA замість NEt₃. Спосіб A; Rt: 5,27 хвилини, маса/заряд: 393,3 (M+H)⁺, точна маса: 392,1.



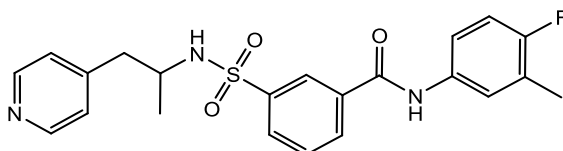
Сполука 120

30 Суміш 1-(2-піридил)пропан-2-аміну (207,8 мг, 1,53 ммоль) і DIPEA (0,532 мл, 3,05 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (10 мл). Порціями додавали 3-[(4-фтор-3-метилфеніл)карбамойл]бензолсульфонілхлорид (500 мг, 1,53 ммоль) при 0 °C і суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Суміш промивали насиченою лимонною кислотою (10 мл), насиченим водним NaHCO₃ (10 мл), сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Розчинник

35 видаляли in vacuo і одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюента: петролейний ефір/етилацетат від 100/1 до 1/100). Чисті фракції збирали і розчинник видаляли in vacuo. Одержану тверду речовину суспендували у воді (10 мл) і ацетонітрилі (10 мл) і розчин ліофілізували насухо з одержанням сполуки 120 (550 мг). Спосіб B; Rt: 3,36 хвилини, маса/заряд: 428,3 (M+H)⁺, точна маса: 427,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 (d, J=6,5 Гц, 3 H) 2,26 (d, J=1,5 Гц, 3 H) 2,69 (dd, J=13,6, 7,3 Гц, 1 H) 2,80 (dd, J=13,6, 7,0 Гц, 1 H) 3,64-3,74 (m, 1 H) 7,08-7,19 (m, 3 H) 7,55-7,64 (m, 2 H) 7,64-7,71 (m, 2 H) 7,84-7,89 (m, 1 H) 7,89-7,95 (m, 1 H) 8,12-8,17 (m, 1 H) 8,25 (t, J=1,5 Гц, 1 H) 8,32-8,36 (m, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

40

Сполука 224



Сполуку 224 одержували подібно до того, як описано для сполуки 223, з використанням 1-(4-піридил)пропан-2-аміну замість 1-(2-піридил)пропан-2-аміну. Сполуку 224 очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: Luna 150*30 мм*4

5 мкм, рухома фаза: CH₃CN у воді (0,05 % NH₄HCO₃) від 40 % до 70 %).
Спосіб А; Rt: 4,6 хвилини, маса/заряд: 428,3 (M+H)⁺, точна маса: 427,1.

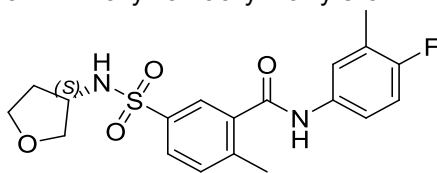
Синтез 5-хлорсульфоніл-2-метилбензоїлхлориду та 3-[(4-фтор-3-метил-феніл)карбамоїл]-4-метилбензолсульфонілхлориду

5-(Хлорсульфоніл)-2-метилбензойну кислоту (10 г, 42,61 ммоль) розчиняли в дихлорметані (200 мл). Додавали N, N-диметилформамід (166 мкл, 2,13 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту.

Оксалілхлорид (18,3 мл, 213 ммоль) додавали чотирма порціями протягом однієї години.

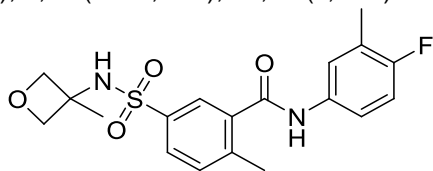
Одержану в результаті суміш перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Суміш концентрували in vacuo і двічі випарювали разом з толуолом (2 × 100 мл) з одержанням 5-хлорсульфоніл-2-метилбензоїлхлориду у вигляді жовтого масла, яке використовували як таке. 5-Хлорсульфоніл-2-метилбензоїлхлорид (10,7 г, 42,3 ммоль) розчиняли в толуолі (220 мл) і нагрівали його зі зворотним холодильником і перемішували у повільному потоці азоту.

По краплях додавали 4-фтор-3-метиланілін (4,76 г, 38,1 ммоль) в толуолі (80 мл) з використанням шприцевого насоса (0,8 мл/хвилину). Одержану в результаті суміш перемішували протягом 30 хвилин, при цьому продовжували нагрівання. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури. Одержували осад і збирали на скляному фільтрі. Одержану тверду речовину сушили in vacuo при 55 °C з одержанням 3-[(4-фтор-3-метилфеніл)карбамоїл]-4-метилбензолсульфонілхлориду (10,4 г) у вигляді твердої речовини, яку використовували як таку на наступному етапі.



Сполука 121

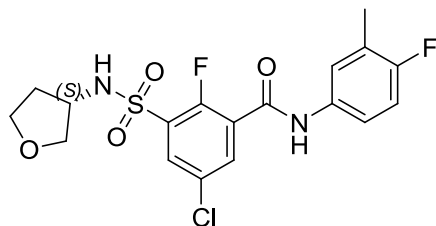
Розчин (S)-3-амінотетрагідрофурантозилату (0,76 г, 2,93 ммоль) і діізопропілетиламіну (1,26 мл, 7,31 ммоль) в дихлорметані (10 мл) по краплях додавали до розчину 3-[(4-фтор-3-метилфеніл)карбамоїл]-4-метилбензолсульфонілхлориду (1 г, 2,93 ммоль) в дихлорметані (10 мл). Одержану в результаті суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш гасили з використанням HCl (водн./14,6 мл, 14,6 ммоль). Шари розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували in vacuo і очищали з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елювання: EtOAc-гептан 0:100-100:0). Необхідні фракції концентрували in vacuo і сушили in vacuo при 55 °C з одержанням сполуки 121 у вигляді яскраво-білої твердої речовини. Спосіб F; Rt: 0,90 хвилини, маса/заряд: 393,2 (M+H)⁺, точна маса: 392,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,58-1,69 (m, 1 H), 1,85-1,98 (m, 1 H), 2,24 (d, J=1,3 Гц, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 3,38 (dd, J=8,8, 4,4 Гц, 1 H), 3,53-3,65 (m, 2 H), 3,66-3,76 (m, 2 H), 7,13 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,46-7,59 (m, 2 H), 7,66 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,75-7,87 (m, 2 H), 7,96 (br. s., 1 H), 10,46 (s, 1 H).



40 Сполука 122

Розчин 3-метил-3-оксетанаміну гідрохлориду (0,4 г, 3,22 ммоль) і діізопропілетиламіну (1,26 мл, 7,31 ммоль) в дихлорметані (10 мл) по краплях додавали до розчину 3-[(4-фтор-3-метилфеніл)карбамоїл]-4-метилбензолсульфонілхлориду (1 г, 2,93 ммоль) в дихлорметані (10 мл). Одержану в результаті суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш гасили з використанням HCl (водн./14,63 мл, 14,63 ммоль). Шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою дихлорметану (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували in vacuo і очищали з використанням колонкової хроматографії (градієнт елювання: EtOAc-

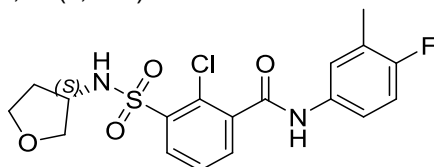
гептан 0:100-100:0). Необхідні фракції концентрували in vacuo і сушили в вакуумній печі при 55 °С з одержанням сполуки 122 у вигляді яскраво-білої твердої речовини. Спосіб F; Rt: 0,90 хвилини, маса/заряд: 410,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 392,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (s, 3 H), 2,19-2,29 (m, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 4,56 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,13 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,42-7,57 (m, 2 H), 7,59-7,71 (m, 1 H), 7,74-7,90 (m, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H).



Сполука 123

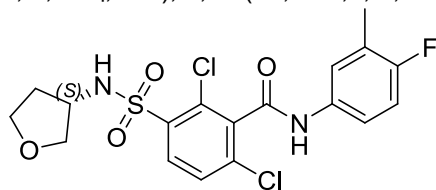
Сполуку 123 одержували подібно до того, як описано для сполуки 121, виходячи з

- 5-хлор-3-хлорсульфоніл-2-фторбензойної кислоти (комерційно доступної від Enamine EN300-35191) через 5-хлор-3-хлорсульфоніл-2-фторбензоїлхлорид. Після колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюювання: EtOAc-гептан 10:90-100:0) сполуку 123 кристалізували шляхом додавання H₂O до гарячого iPrOH розчину сполуки 123 з одержанням сполуки 123 у вигляді білої твердої речовини (3153 мг). Спосіб G; Rt: 1,81 хвилини, маса/заряд: 431,0 (M+H)⁺, точна маса: 430,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,65-1,79 (m, 1 H), 1,93-2,06 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,44 (dd, J=9,0, 4,4 Гц, 1 H), 3,62 (td, J=8,0, 5,9 Гц, 1 H), 3,69 (dd, J=8,9, 6,3 Гц, 1 H), 3,71-3,79 (m, 1 H), 3,84-3,98 (m, 1 H), 7,15 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,45-7,55 (m, 1 H), 7,61 (dd, J=6,9, 2,3 Гц, 1 H), 7,91 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,07 (dd, J=5,2, 2,8 Гц, 1 H), 8,57 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 10,68 (s, 1 H).



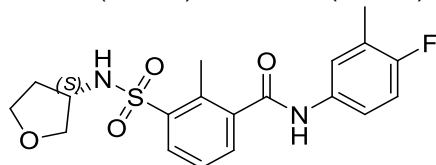
Сполука 124

- Сполуку 125 (167 мг, 0,371 ммоль) і Pd/C (25 мг) перемішували в метанолі (19 мл) в атмосфері водню протягом 80 хвилин. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою препаративної SFC (стаціонарна фаза: Chiralpak Diacel AD 30 × 250 мм), рухома фаза: CO₂, MeOH з 0,2 % iPrNH₂, необхідні фракції збирали, випарювали, розчиняли в MeOH і знову випарювали з одержанням сполуки 124 (67 мг). Спосіб G; Rt: 1,61 хвилини, маса/заряд: 430,0 (M+NH₄)⁺, точна маса: 412,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,68-1,83 (m, 1 H), 1,89-2,03 (m, 1 H), 2,24 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 3,45 (dd, J=8,9, 4,7 Гц, 1 H), 3,56-3,69 (m, 2 H), 6,37-6,86 (m, 2 H), 7,14 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,45-7,55 (m, 1 H), 7,60-7,69 (m, 2 H), 7,82 (dd, J=7,6, 1,7 Гц, 1 H), 8,09 (dd, J=7,8, 1,7 Гц, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 10,62 (s, 1 H).



Сполука 125

- Сполуку 125 одержували подібно до того, як описано для сполуки 126, виходячи з 2,6-дихлор-3-хлорсульфонілбензойної кислоти замість 3-хлорсульфоніл-2-метилбензойної кислоти. Спосіб G; Rt: 1,77 хвилини, маса/заряд: 464,0 (M+NH₄)⁺, точна маса: 446,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,75-1,86 (m, 1 H), 2,04-2,16 (m, 1 H), 2,30 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,57-3,65 (m, 1 H), 3,66-3,76 (m, 2 H), 3,82-3,95 (m, 2 H), 5,45 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,01 (t, J=8,9 Гц, 1 H), 7,30-7,38 (m, 1 H), 7,47-7,56 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,05 (d, J=8,6 Гц, 1 H).



Сполука 126

3-Хлорсульфоніл-2-метилбензойну кислоту (комерційно доступну від Enamine EN300-109516; 508,4 мг, 2,17 ммоль) розчиняли в дихлорметані (50 мл). Додавали DMF (1 краплю) і оксалілхлорид (1375 мг, 10,83 ммоль) і суміш перемішували протягом 4 годин в інертній

атмосфері. Реакційну суміш концентрували з одержанням 3-хлорсульфоніл-2-метилбензоїлхлориду у вигляді жовтого масла (554 мг), яке використовували як таке на наступному етапі. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2,92-3,01 (m, 3 H), 7,60 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 8,27-8,41 (m, 2 H). По краплях додавали 4-фтор-3-метиланілін (227 мг, 1,98 ммоль), розчинений в дихлорметані (10 мл), за 5 хвилин до розчину 3-хлорсульфоніл-2-метилбензоїлхлориду (550 мг, 2,17 ммоль) в толуолі (50 мл) при нагріванні зі зворотним холодильником. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин, а потім охолоджували на льодяній бані. Додавали розчин (S)-3-амінотетрагідрофурантозилату (564 мг, 2,17 ммоль) і DIPEA (0,85 мл, 4,94 ммоль), розчинений в дихлорметані (10 мл), і одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин. Одержану в результаті суміш промивали за допомогою HCl (2 × 100 мл/1 М водн.), води (2 × 100 мл) та NaHCO₃ (2 × 100 мл/насич. водн.). Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Одержаний залишок очищали з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (CH₂Cl₂-MeOH 100:0-90:10) і повторно очищали із застосуванням градієнта від 10 до 100 % EtOAc в гептані. Фракції продукту концентрували і сушили протягом ночі in vacuo при 50 °C з одержанням сполуки 126 у вигляді безбарвного масла (16,6 мг). Спосіб G; Rt: 1,65 хвилини, маса/заряд: 393,1 (M+H)⁺, точна маса: 392,1. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,73-1,87 (m, 1 H), 2,06-2,20 (m, 1 H), 2,30 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 3,54-3,63 (m, 1 H), 3,65-3,78 (m, 2 H), 3,83-3,97 (m, 2 H), 4,99 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,01 (t, J=8,9 Гц, 1 H), 7,31-7,44 (m, 2 H), 7,51 (dd, J=6,7, 2,5 Гц, 1 H), 7,58-7,69 (m, 2 H), 8,06 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1 H).

Процедура S1. Розчин 3-[(4-фтор-3-метил-феніл)карбамоїл]бензолсульфонілхлориду (0,50 г, 1,52 ммоль, 1 екв.) в толуолі (10 мл) додавали в колбу, що містить амін (1,1 екв.). Додавали DIPEA (657 мкл, 3,81 ммоль, 2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Далі до реакційної суміші додавали 1М HCl (5 мл).

Процедура S2. Пробірку завантажували 3-[(4-фтор-3-метил-феніл)карбамоїл]бензолсульфонілхлоридом (250 мг, 0,76 ммоль) і додавали амін (1,1 екв.) і CH₂Cl₂ (5 мл). Розчин перемішували, додавали DIPEA (329 мкл, 1,9 ммоль, 2,5 екв.), а потім суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім додавали HCl (1М водн./5 мл) і суміш перемішували ще 5 хвилин.

Процедура S3. До розчину 3-[(4-фтор-3-метилфеніл)карбамоїл]бензолсульфонілхлориду (0,50 г, 1,52 ммоль, 1 екв.) і DIPEA (657 мкл, 3,81 ммоль, 2,5 екв.) у CH₂Cl₂ (10 мл) додавали амін (1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Далі до реакційної суміші додавали 1М HCl (5 мл).

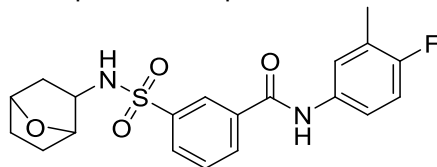
Процедура S4. 3-[(4-Фтор-3-метил-феніл)карбамоїл]бензолсульфонілхлорид (250 мг, 0,76 ммоль) і DIPEA (329 мкл, 1,9 ммоль, 2,5 екв.), розчинений в CH₂Cl₂ (5 мл), додавали в пробірку, що містить амін (1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. Додавали 1М HCl (5 мл).

Обробка W1. Одержували осад. Осад відфільтровували, промивали діізопропіловим ефіром і сушили в вакуумній печі при 55 °C.

Обробка W2. Органічний шар відокремлювали і концентрували in vacuo. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан - EtOAc в якості елюента.

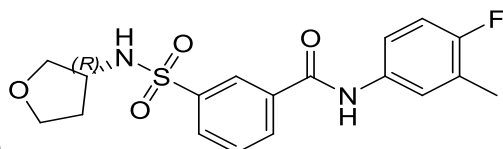
Обробка W3. Шари розділяли і органічний шар завантажували в колонку з силікагелем для очищення (з градієнтом елюювання: CH₂Cl₂-метанол 100:0-97:3).

Обробка W4. Органічний шар відокремлювали і завантажували в колонку з силікагелем. Суміш очищали з використанням градієнта елюювання від гептану до EtOAc.



Сполука 128

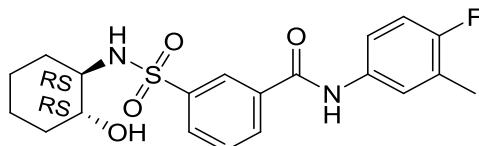
Синтез згідно з процедурою S4 з 7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-аміном в якості аміну, обробка W4. Спосіб F; Rt: 0,94 хвилини, маса/заряд: 422,1 (M+NH₄)⁺, точна маса: 404,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,22-1,48 (m, 5 H), 1,68 (dd, J=12,5, 7,9 Гц, 1 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,25-3,29 (m, 1 H), 4,14 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 4,44 (t, J=4,8 Гц, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,54-7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,2, 2,3 Гц, 1 H), 7,74-7,80 (m, 1 H), 7,86 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 7,98-8,03 (m, 1 H), 8,20 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1 H), 8,35 (t, J=1,5 Гц, 1 H), 10,46 (s, 1 H).



Сполука 129

Синтез згідно з процедурою S3 з R-(+)-3-амінотетрагідрофурантолуол-4-сульфонатом в якості аміну, обробка W2.

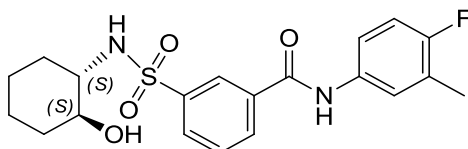
Спосіб F; Rt: 0,89 хвилини, маса/заряд: 396,1 (M+NH₄)⁺, точна маса: 378,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) ppm 1,56-1,65 (m, 1 H), 1,85-1,94 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,36 (dd, J=9,0, 4,4 Гц, 1 H), 3,52-3,65 (m, 2 H), 3,65-3,73 (m, 1 H), 3,73-3,79 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,56-7,62 (m, 1 H), 7,67 (dd, J=7,0, 2,3 Гц, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,99-8,05 (m, 1 H), 8,08 (bs, 1 H), 8,20-8,23 (m, 1 H), 8,37 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,47 (s, 1 H), [α]₂₀ D= + 5,8 (с 0,61 % вага/об'єм, MeOH).



Сполука 130

Спосіб F; Rt: 0,95 хвилини, маса/заряд: 424,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 406,1.

Синтез згідно з процедурою S3 з рацемічним транс-2-аміноциклогексанолу гідрохлоридом в якості аміну, обробка W2.

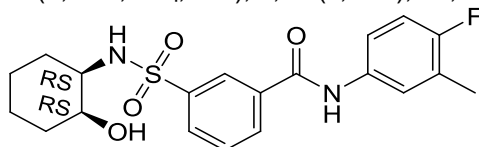


Сполука 131

Синтез згідно з процедурою S3 з (1S, 2S)-транс-2-аміноциклогексанолу гідрохлоридом в якості аміну, обробка W2.

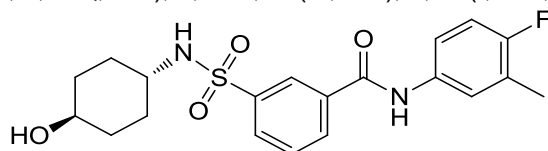
Спосіб F; Rt: 0,95 хвилини, маса/заряд: 424,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 406,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,01-1,23 (m, 4 H), 1,41-1,58 (m, 2 H), 1,59-1,70 (m, 1 H), 1,71-1,83 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,3 Гц, 3 H), 2,77-2,90 (m, 1 H), 3,15-3,27 (m, 1 H), 4,50 (d, J=4,6 Гц, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,54-7,64 (m, 2 H), 7,64-7,69 (m, 1 H), 7,72 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 8,04 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 8,16 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 10,43 (s, 1 H).



Сполука 132

Синтез згідно з процедурою S3 з рацемічним цис-2-аміноциклогексанолу гідрохлоридом в якості аміну, обробка W2. Спосіб F; Rt: 0,96 хвилини, маса/заряд: 424,1 (M+NH₄)⁺, точна маса: 406,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,01-1,26 (m, 4 H), 1,26-1,36 (m, 1 H), 1,38-1,62 (m, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,03-3,14 (m, 1 H), 3,57 (br. s., 1 H), 4,52 (d, J=4,2 Гц, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,46 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,56-7,62 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,6 Гц, 1 H), 7,73 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,05 (dt, J=8,1, 1,2 Гц, 1 H), 8,14-8,19 (m, 1 H), 8,39 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,43 (s, 1 H).

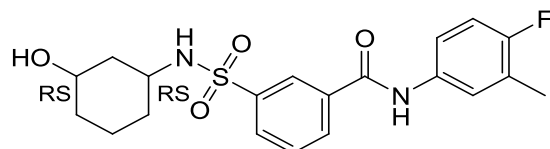


Сполука 133

Синтез згідно з процедурою S3 з транс-4-аміноциклогексанолу гідрохлоридом в якості аміну, обробка W2.

Спосіб F; Rt: 0,84 хвилини, маса/заряд: 424,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 406,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,01-1,31 (m, 4 H), 1,57 (d, J=10,3 Гц, 2 H), 1,69 (d, J=12,5 Гц, 2 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 2,84-3,01 (m, 1 H), 3,22-3,29 (m, 1 H), 4,46 (d, J=4,4 Гц, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,53-7,64 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,72-7,79 (m, 2 H), 7,95-8,04 (m, 1 H), 8,18 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1 H), 8,36 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,46 (s, 1 H).



Сполука 134

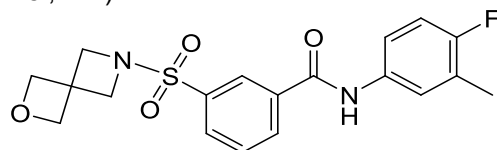
Спосіб F; Rt: 0,89 хвилини, маса/заряд: 424,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 406,1.

Синтез згідно з процедурою S3 з 3-аміноциклогексаноном в якості аміну, обробка W2.

Сполуку 134 розділяли на ізомери за допомогою препаративної SFC (стаціонарна фаза: Chiralpak Daicel IC 20 × 250 мм), рухома фаза: CO₂, iPrOH з 0,4 % iPrNH₂), необхідні фракції збирали, випарювали, розчиняли в MeOH і знову випарювали з одержанням 134a, 134b, 134c, 134d. Колонки SFC: ID-H 250 мм х 4,6 мм; потік: 3 мл/хвилина. Рухома фаза: 25 % iPrOH (що містить 0,2 % iPrNH₂) з утриманням 18,0 хвилини.

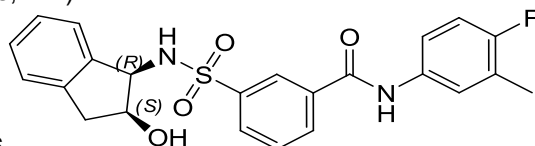
Температура: 30 °C; Rt: 134a (10,0 хвилини), 134b (11,1 хвилини), 134c (13,6 хвилини), 134d (14,7 хвилини). Цис: енантіомери 134a та 134b N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[(1R, 3S)-3-гідроксициклогексил]сульфамойл]бензаміду або N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[(1S, 3R)-3-гідроксициклогексил]сульфамойл]бензаміду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,84-1,14 (m, 4 H), 1,48-1,60 (m, 2 H), 1,60-1,72 (m, 1 H), 1,72-1,82 (m, 1 H), 2,26 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 2,93-3,07 (m, 1 H), 3,20-3,30 (m, 1 H), 4,58 (d, J=4,6 Гц, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,55-7,64 (m, 1 H), 7,69 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,76 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,96-8,06 (m, 1 H), 8,13-8,24 (m, 1 H), 8,38 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,47 (s, 1 H).

Транс: енантіомери 134c та 134d N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[(1R, 3R)-3-гідроксициклогексил]сульфамойл]бензаміду або N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[(1S, 3S)-3-гідроксициклогексил]сульфамойл]бензаміду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,08-1,20 (m, 1 H), 1,25-1,42 (m, 4 H), 1,42-1,58 (m, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,36-3,45 (m, 1 H), 3,71-3,89 (m, 1 H), 4,38 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,51 (br. s., 1 H), 7,56-7,63 (m, 1 H), 7,69 (dd, J=7,2, 2,3 Гц, 1 H), 7,73-7,78 (m, 1 H), 7,97-8,05 (m, 1 H), 8,19 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1 H), 8,37 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,47 (br. s., 1 H).



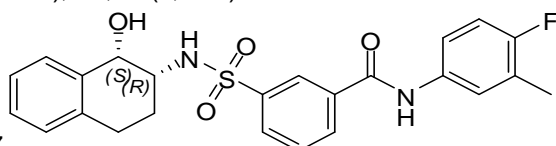
Сполука 135

Синтез згідно з процедурою S3 з 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептаном в якості аміну, обробка W2. Спосіб F; Rt: 0,91 хвилини, маса/заряд: 389,1 (M-H)⁻, точна маса: 390,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,26 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,95 (s, 4 H), 4,44 (s, 4 H), 7,15 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,57-7,65 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,85 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,01 (dt, J=8,0, 1,3 Гц, 1 H), 8,28-8,38 (m, 2 H), 10,51 (s, 1 H).



Сполука 136

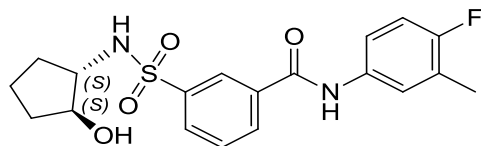
Синтез згідно з процедурою S1 з (1R, 2S)-(+)-цис-1-аміноіндан-2-олом в якості аміну, обробка W1. Спосіб G; Rt: 1,79 хвилини, маса/заряд: 439,0 (M-H)⁻, точна маса: 440,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 2,72 (d, J=15,0 Гц, 1 H), 2,93 (dd, J=16,1, 4,6 Гц, 1 H), 4,15 (qd, J=4,7, 1,8 Гц, 1 H), 4,69 (dd, J=8,7, 4,7 Гц, 1 H), 4,96 (d, J=4,4 Гц, 1 H), 6,87 (d, J=7,3 Гц, 1 H), 7,04-7,10 (m, 1 H), 7,10-7,21 (m, 3 H), 7,55-7,64 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,77 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,93 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 8,15 (dt, J=8,1, 1,2 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=7,7, 1,5 Гц, 1 H), 8,48 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,44 (s, 1 H).



Сполука 137

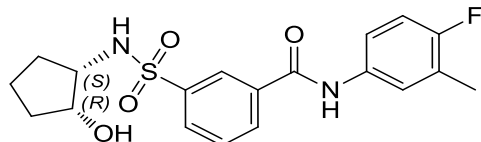
Синтез згідно з процедурою S4 з (1S, 2R)-2-амінотетралін-1-олу гідрохлоридом в якості аміну, обробка W4. Спосіб F; Rt: 1,03 хвилини, маса/заряд: 472,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 454,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,35-1,46 (m, 1 H), 1,96 (qd, J=11,8, 6,2 Гц, 1 H), 2,25 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 2,62 (ddd, J=17,2, 10,9, 6,3 Гц, 1 H), 2,70-2,82 (m, 1 H), 3,34-3,45 (m, 1 H), 4,39 (br. s., 1 H), 5,29 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 7,04 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 7,09-7,24 (m, 4 H), 7,55-7,63 (m, 1 H), 7,62-7,70 (m, 2 H), 7,75 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,06-8,13 (m, 1 H), 8,19 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 8,43 (t,

$J=1,5$ Гц, 1 H), 10,44 (s, 1 H), $[\alpha]_{20}^D$: $+66^\circ$ (с 0,55 % вага/об'єм, DMF). DSC (від 30 до 300 °C при 10 °C/хвилина): 170 °C.



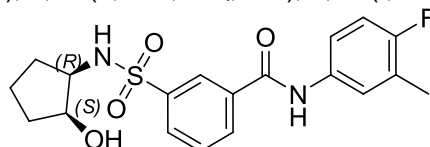
Сполука 138

Синтез згідно з процедурою S1 з транс-(1S, 2S)-2-аміноциклопентанолу гідрохлоридом в якості аміну, обробка W1. Спосіб F; Rt: 0,88 хвилини, маса/заряд: 410,4 (M+NH₄)⁺, точна маса: 392,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,16-1,29 (m, 1 H), 1,29-1,40 (m, 1 H), 1,50 (quin, $J=7,4$ Гц, 2 H), 1,61-1,78 (m, 2 H), 2,25 (d, $J=1,8$ Гц, 3 H), 3,16-3,26 (m, 1 H), 3,74-3,82 (m, 1 H), 4,67 (d, $J=4,4$ Гц, 1 H), 7,14 (t, $J=9,2$ Гц, 1 H), 7,55-7,63 (m, 1 H), 7,65-7,72 (m, 2 H), 7,75 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 7,98-8,04 (m, 1 H), 8,18 (dt, $J=7,9$, 1,3 Гц, 1 H), 8,36 (t, $J=1,7$ Гц, 1 H), 10,45 (s, 1 H).



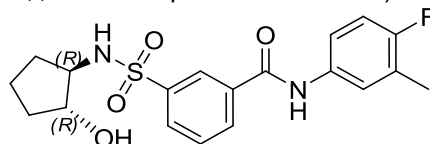
Сполука 139

Синтез згідно з процедурою S1 з цис-(1R, 2S)-2-аміноциклопентанолу гідрохлоридом в якості аміну, обробка W1. Спосіб F; Rt: 0,92 хвилини, маса/заряд: 410,1 (M+NH₄)⁺, точна маса: 392,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,25-1,51 (m, 4 H), 1,51-1,67 (m, 2 H), 2,25 (d, $J=1,5$ Гц, 3 H), 3,21-3,28 (m, 1 H), 3,72-3,79 (m, 1 H), 4,63 (d, $J=4,0$ Гц, 1 H), 7,14 (t, $J=9,2$ Гц, 1 H), 7,42 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,55-7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, $J=7,3$, 2,4 Гц, 1 H), 7,73 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 8,06 (dt, $J=8,1$, 1,2 Гц, 1 H), 8,17 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H), 8,40 (t, $J=1,5$ Гц, 1 H), 10,43 (s, 1 H).



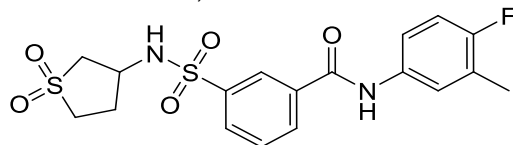
Сполука 172

Синтез згідно з процедурою S2 з цис-(1S, 2R)-2-аміноциклопентанолу гідрохлоридом в якості аміну. Утворений осад збирали на скляному фільтрі і промивали CH₂Cl₂ (2 × 5 мл). Потім осад очищали з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елювання: EtOAc-гептан 0:100-100:0). Сушили in vacuo при 55 °C з одержанням сполуки 172 у вигляді яскраво-білого порошку. Спосіб G; Rt: 1,65 хвилини, маса/заряд: 392,9 (M+H)⁺, точна маса: 392,1. DSC (від 30 до 300 °C при 10 °C/хвилина): 145 °C.



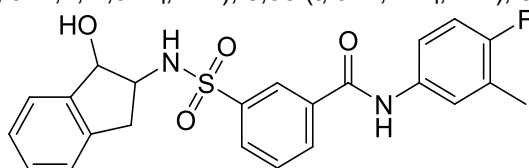
Сполука 173

Синтез згідно з процедурою S4 (час реакції = 20 годин замість 3 годин) з транс-(1R, 2R)-2-аміноциклопентанолом в якості аміну, обробка W4. Спосіб F; Rt: 0,87 хвилини, маса/заряд: 410,1 (M+NH₄)⁺, точна маса: 392,1.



Сполука 140

Синтез згідно з процедурою S1 з 1,1-діоксотіолан-3-аміну гідрохлоридом в якості аміну, обробка W1. Спосіб F; Rt: 0,85 хвилини, маса/заряд: 444,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 426,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,90-2,04 (m, 1 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,25 (d, $J=1,8$ Гц, 3 H), 2,81 (dd, $J=13,4$, 7,0 Гц, 1 H), 3,08 (ddd, $J=13,1$, 9,1, 7,5 Гц, 1 H), 3,15-3,26 (m, 2 H), 3,94-4,06 (m, 1 H), 7,15 (t, $J=9,2$ Гц, 1 H), 7,55-7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, $J=7,2$, 2,3 Гц, 1 H), 7,79 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 8,01-8,07 (m, 1 H), 8,23 (dt, $J=7,7$, 1,3 Гц, 1 H), 8,38 (t, $J=1,7$ Гц, 1 H), 8,40 (br. s., 1 H), 10,48 (s, 1 H).



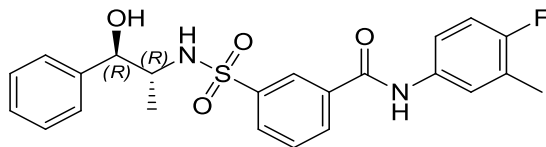
Сполука 141

Синтез згідно з процедурою S4 з 2-аміноіндан-1-олу гідрохлоридом в якості аміну, обробка W4. Спосіб F; Rt: 0,98 і 1,01 хвилини, маса/заряд: 458,1 (M+NH₄)⁺, точна маса: 440,1. Сполуку 141 розділяли на ізомери за допомогою препаративної SFC (стаціонарна фаза: Chiralcel Diacel OD 20 × 250 мм), рухома фаза: CO₂, MeOH з 0,2 % iPrNH₂, необхідні фракції збирали, випарювали, розчиняли в MeOH і знову випарювали. SFC, колонка: OD-H (Diacel) 250 мм x 4,6 мм.

Потік: 5 мл/хвилина, рухома фаза: 30 % MeOH (що містить 0,2 % iPrNH₂) з утриманням 4,00 хвилини, до 50 % за 1 хвилину і з утриманням 2,00 хвилини при 50 %, температура: 40°C. Rt: 141a (1,8 хвилини), 141b (2,1 хвилини), 141c (2,5 хвилини), 141d (2,7 хвилини).

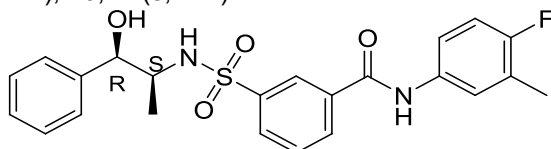
141a, 141c: N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[[[(1S, 2S)-1-гідроксііндан-2-іл]сульфамойл]бензамід або N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[[[(1R, 2R)-1-гідроксііндан-2-іл]сульфамойл]бензамід. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 2,43-2,55 (m, 1 H), 2,83 (dd, J=15,7, 7,8 Гц, 1 H), 3,59-3,70 (m, 1 H), 4,83 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 5,58 (br. s., 1 H), 7,03-7,27 (m, 5 H), 7,56-7,65 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,05-8,11 (m, 1 H), 8,16 (br. s., 1 H), 8,22 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 8,43 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,47 (br. s., 1 H). Спосіб F; Rt: 0,98 маса/заряд: 458,3 (M+NH₄)⁺, точна маса: 440,1.

141b, 141d: N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[[[(1R, 2S)-1-гідроксііндан-2-іл]сульфамойл]бензамід або N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[[[(1S, 2R)-1-гідроксііндан-2-іл]сульфамойл]бензамід. ¹H ЯМР (600 МГц, АЦЕТОН-d₆, -14 °C) δ ppm 2,25 (d, J=1,9 Гц, 3 H), 2,80-2,90 (m, 2 H), 3,94-3,99 (m, 1 H), 4,72 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 4,87 (d, J=3,8 Гц, 1 H), 6,96 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7,08 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,14-7,19 (m, 2 H), 7,21 (td, J=7,3, 1,2 Гц, 1 H), 7,29 (d, J=7,3 Гц, 1 H), 7,65-7,70 (m, 1 H), 7,74 (dt, J=6,8, 3,1 Гц, 1 H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,19 (ddd, J=7,8, 1,8, 1,1 Гц, 1 H), 8,27 (ddt, J=7,8, 1,8, 0,9, 0,9 Гц, 1 H), 8,54 (q, J=1,6 Гц, 1 H), 10,09 (s, 1 H). Спосіб F; Rt: 1,00 маса/заряд: 458,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 440,1.



Сполука 142

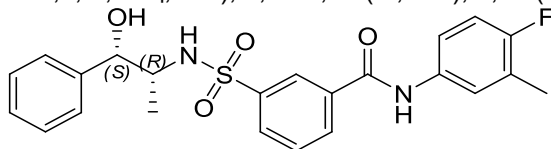
Синтез згідно з процедурою S4 з (1R, 2R)-2-аміно-1-феніл-пропан-1-олом в якості аміну, обробка W4. Спосіб F; Rt: 1,00 хвилина, маса/заряд: 460,1 (M+NH₄)⁺, точна маса: 442,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,76 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 2,25 (d, J=1,3 Гц, 3 H), 3,37-3,46 (m, 1 H), 4,56 (d, J=4,6 Гц, 1 H), 5,41 (br. s., 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,18-7,23 (m, 1 H), 7,23-7,32 (m, 4 H), 7,49 (br. s., 1 H), 7,56-7,64 (m, 1 H), 7,64-7,72 (m, 2 H), 7,88-7,96 (m, 1 H), 8,15 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 8,31 (t, J=1,5 Гц, 1 H), 10,42 (s, 1 H).



Сполука 143

Синтез згідно з процедурою S1 з (1R, 2S)-(-)-норепедрином в якості аміну, обробка W1.

Спосіб F; Rt: 1,01 хвилини, маса/заряд: 460,1 (M+NH₄)⁺, точна маса: 442,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,33-3,37 (m, 1 H), 4,48 (t, J=4,6 Гц, 1 H), 5,42 (d, J=4,6 Гц, 1 H), 7,10-7,27 (m, 6 H), 7,55-7,63 (m, 1 H), 7,64-7,71 (m, 2 H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,91 (dt, J=8,2, 1,2 Гц, 1 H), 8,12-8,18 (m, 1 H), 8,30 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,42 (s, 1 H).

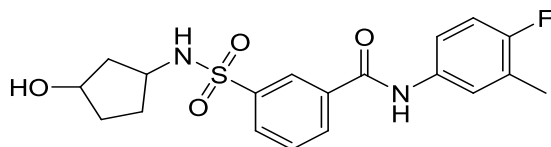


Сполука 144

Синтез згідно з процедурою S1 з (1S, 2R)-(+)-норепедрином в якості аміну, обробка W1.

Спосіб F; Rt: 1,01 хвилини, маса/заряд: 460,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 442,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,32-3,38 (m, 1 H), 4,48 (t, J=4,6 Гц, 1 H), 5,42 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 7,10-7,27 (m, 6 H), 7,56-7,63 (m, 1 H), 7,65-7,71 (m, 2 H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,89-7,94 (m, 1 H), 8,15 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1 H), 8,30 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,42 (s, 1 H).



Сполука 145

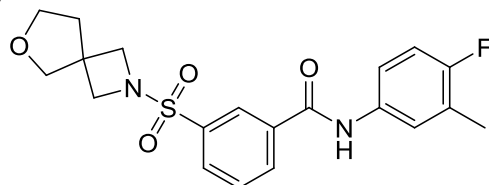
Після завершення синтезу згідно з процедурою S4 з 3-аміноциклопентанолом в якості аміну реакційну суміш безпосередньо завантажували в колонку з силікагелем для очищення з використанням градієнта гептан - EtOAc з одержанням сполуки 145 у вигляді 83 (145a, 145b): 17 (145c, 145d) суміші діастереомерів. Спосіб F; Rt: 0,82 і 0,86 хвилини, маса/заряд: 410,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 392,1. Сполуку 145 розділяли на ізомери за допомогою препаративної SFC (стаціонарна фаза: Chiralpak Diacel AD 30 × 250 мм), рухома фаза: CO₂, MeOH з 0,4 % iPrNH₂), необхідні фракції збирали, випарювали, розчиняли в MeOH, знову випарювали з одержанням сполуки 145a (238 мг) і 145b (236 мг) і суміші сполук 145c і 145d. Потім суміш 145c і 145d очищали за допомогою препаративної SFC (стаціонарна фаза: Chiralpak Diacel AD 30 × 250 мм), рухома фаза: CO₂, EtOH з 0,4 % iPrNH₂), необхідні фракції збирали, випарювали, розчиняли в MeOH і знову випарювали з одержанням 145c (29 мг) і 145d (27 мг). 145a і 145b: N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[[1R, 3S)-3-гідроксициклопентил]сульфамойл]бензамід або N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[[1S, 3R)-3-гідроксициклопентил]сульфамойл]бензамід.

Спосіб F; Rt: 0,85 хвилини, маса/заряд: 410,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 392,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 (ddd, J=13,3, 7,8, 6,1 Гц, 1 H), 1,36-1,64 (m, 4 H), 1,84-1,95 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,1 Гц, 3 H), 3,37-3,47 (m, 1 H), 3,85-3,96 (m, 1 H), 4,25-5,00 (1H, br. s), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,35-7,75 (1H, br. s), 7,54-7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,75 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,01 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 8,19 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 10,46 (br. s., 1 H).

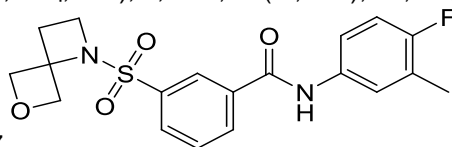
145c і 145d: N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[[1S, 3S)-3-гідроксициклопентил]сульфамойл]бензамід або N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[[1R, 3R)-3-гідроксициклопентил]сульфамойл]бензамід. Спосіб F; Rt: 0,82 хвилини, маса/заряд: 410,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 392,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,17-1,35 (m, 2 H), 1,41 (ddd, J=13,4, 8,0, 5,7 Гц, 1 H), 1,56 (ddd, J=13,2, 7,3, 2,6 Гц, 1 H), 1,69-1,83 (m, 2 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,59-3,72 (m, 1 H), 3,99-4,09 (m, 1 H), 4,43 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,55-7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,73-7,84 (m, 2 H), 7,96-8,02 (m, 1 H), 8,20 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1 H), 8,36 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,48 (br. s., 1 H). 145a: [α]₂₀ D: +5,2° (с 0,56 % вага/об'єм, DMF); 145b: [α]₂₀ D: -5,4° (с 0,60 % вага/об'єм, DMF); 145c: [α]₂₀ D: -3,5° (с 0,46 % вага/об'єм, DMF); 145d: [α]₂₀ D: +2,5° (с 0,44 % вага/об'єм, DMF).



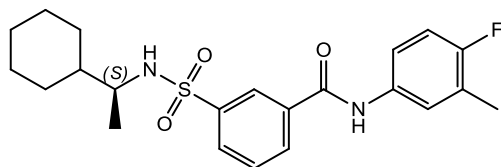
Сполука 146

Після завершення синтезу згідно з процедурою S2 з 6-окса-2-азаспіро[3.4]октаноксалатом в якості аміну реакційну суміш безпосередньо завантажували в колонку з силікагелем для очищення з використанням градієнта гептан - EtOAc з одержанням сполуки 146. Спосіб F; Rt: 0,93 хвилини, маса/заряд: 422,3 (M+NH₄)⁺, точна маса: 404,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) ppm 1,81 (t, J=6,9 Гц, 2 H), 2,26 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,46 (s, 2 H), 3,57 (t, J=6,9 Гц, 2 H), 3,72-3,80 (m, 4 H), 7,15 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,58-7,64 (m, 1 H), 7,69 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,87 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,04 (dt, J=8,0, 1,3 Гц, 1 H), 8,32-8,41 (m, 2 H), 10,53 (s, 1 H).



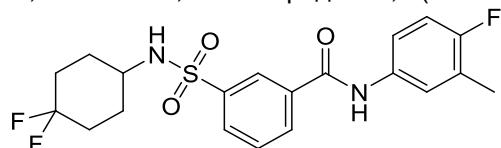
Сполука 147

Після завершення синтезу згідно з процедурою S2 з 6-окса-1-азаспіро[3.3]гептаном в якості аміну реакційну суміш безпосередньо завантажували в колонку з силікагелем для очищення з використанням градієнта гептан - EtOAc з одержанням сполуки 147. Спосіб F; Rt: 0,92 хвилини, маса/заряд: 408,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 390,1, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 2,53 (t, J=7,3 Гц, 2 H), 3,73 (t, J=7,4 Гц, 2 H), 4,53 (d, J=7,9 Гц, 2 H), 5,01 (d, J=7,9 Гц, 2 H), 7,15 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,56-7,64 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,82 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,05-8,11 (m, 1 H), 8,29 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1 H), 8,40 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,51 (s, 1 H).



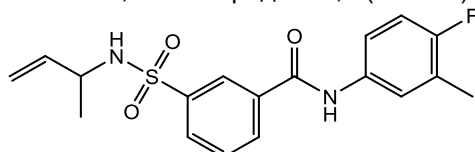
Сполука 148

Синтез згідно з процедурою S4 з (S)-(+)-1-циклогексилетиламіном в якості аміну, обробка W4. Спосіб F; Rt: 1,23 хвилини, маса/заряд: 436,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 418,2.



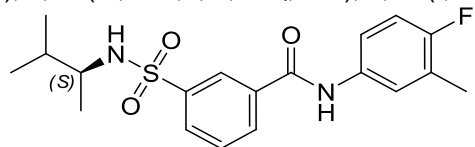
Сполука 149

5 Синтез згідно з процедурою S4 з 4,4-дифторциклогексиламіном в якості аміну, обробка W4. Спосіб F; Rt: 1,06 хвилини, маса/заряд: 444,5 (M+NH₄)⁺, точна маса: 426,1.



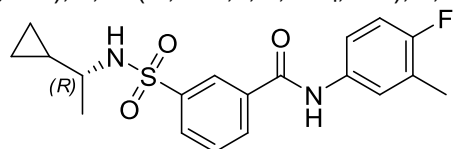
Сполука 150

10 Синтез згідно з процедурою S4 з 3-бутен-2-аміну гідрохлоридом в якості аміну, обробка W4. Спосіб F; Rt: 1,01 хвилини, маса/заряд: 380,3 (M+NH₄)⁺, точна маса: 362,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,74-3,87 (m, 1 H), 4,87 (dt, J=10,5, 1,4 Гц, 1 H), 5,00 (dt, J=17,3, 1,4 Гц, 1 H), 5,61 (ddd, J=17,3, 10,5, 6,1 Гц, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,55-7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,2, 2,3 Гц, 1 H), 7,74 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,93 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,96-8,01 (m, 1 H), 8,18 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1 H), 8,35 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,45 (s, 1 H).



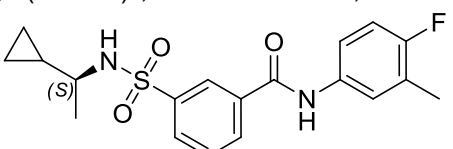
Сполука 151

15 Синтез згідно з процедурою S4 (перемішували протягом 20 годин замість 3 годин) з (S)-(+)-2-аміно-3-метилбутаном в якості аміну, обробка W4. Спосіб F; Rt: 1,11 хвилини, маса/заряд: 396,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 378,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0,81 (d, J=6,8 Гц, 6 H), 0,95 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 1,57-1,67 (m, 1 H), 2,28 (d, J=1,8, 3 H), 3,13-3,28 (m, 1 H), 4,85 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 6,98 (t, J=9,0 Гц, 1 H), 7,36-7,46 (m, 1 H), 7,49-7,57 (m, 1 H), 7,61 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,00 (dt, J=7,9, 1,5 Гц, 1 H), 8,12 (dt, J=7,9, 1,5 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,39 (t, J=1,9 Гц, 1 H).



Сполука 152

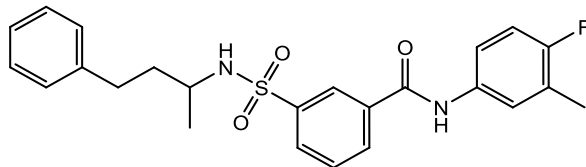
25 Синтез згідно з процедурою S4 (перемішували протягом 20 годин замість 3 годин) з (1R)-1-циклопропілетиламіном в якості аміну, обробка W4. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0,05-0,05 (m, 1 H), 0,09-0,16 (m, 1 H), 0,20-0,36 (m, 1 H), 0,38-0,51 (m, 1 H), 0,69-0,81 (m, 1 H), 1,13 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 2,27 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 2,63-2,85 (m, 1 H), 5,10 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 6,98 (t, J=8,9 Гц, 1 H), 7,37-7,45 (m, 1 H), 7,52 (dd, J=6,6, 2,4 Гц, 1 H), 7,60 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,98-8,02 (m, 1 H), 8,08-8,13 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,38 (t, J=1,7 Гц, 1 H). Спосіб F; Rt: 1,07 хвилини, маса/заряд: 394,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 376,1.



Сполука 174

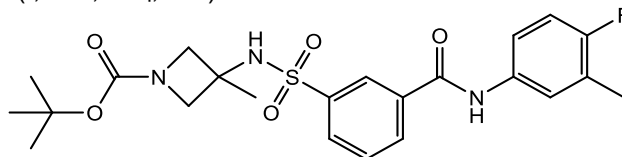
30 Синтез згідно з процедурою S4 (перемішували протягом 20 годин замість 3 годин) з (1R)-1-циклопропілетиламіном в якості аміну, обробка W4. Одержаний залишок повторно кристалізували з діізопропілового ефіру/ацетонітрилу. Осад збирали і сушили in vacuo при 55 °C з одержанням сполуки 174. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,11 - -0,01 (m, 1 H), 0,07-0,23 (m, 2 H), 0,29-0,38 (m, 1 H), 0,70-0,82 (m, 1 H), 0,99 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 2,21-2,30 (m, 3 H), 2,66 (quin,

J=6,8 Гц, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,56-7,64 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,75 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,93-8,07 (m, 1 H), 8,18 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 8,37 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,46 (br. s., 1 H).



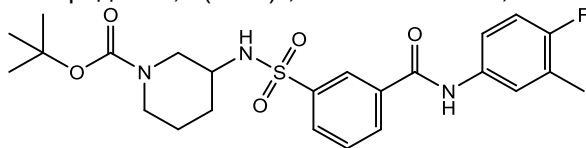
Сполука 153

- 5 Синтез згідно з процедурою S4 (перемішували протягом 20 годин замість 3 годин) з 3-аміно-1-фенілбутаном в якості аміну, обробка W4. Спосіб F; Rt: 1,19 хвилини, маса/заряд: 458,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 440,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,06 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 1,62-1,76 (m, 2 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 2,44-2,64 (m, 2 H), 3,30-3,43 (m, 1 H), 5,05 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,96 (t, J=8,9 Гц, 1 H), 7,00-7,04 (m, 2 H), 7,09-7,17 (m, 1 H), 7,17-7,25 (m, 2 H), 7,36-7,42 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=6,8, 2,4 Гц, 1 H), 7,57 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,95 (m, J=7,8, 1 H), 8,10 (m, J=7,8 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,37 (t, J=1,5 Гц, 1 H).



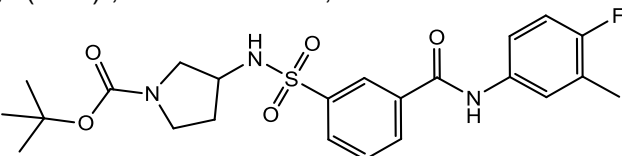
Сполука 154

- 15 3-[(4-Фтор-3-метилфеніл)карбамоїл]бензолсульфонілхлорид (500 мг, 1,53 ммоль) і DIPEA (657 мкл, 3,8 ммоль, 2,5 екв.), розчинений в CH₂Cl₂ (15 мл), додавали в пробірку, що містить 3-аміно-1-Вос-3-метилазетидин (1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин. Додавали 1M HCl (5 мл) і суміш перемішували протягом 5 хвилин. Органічний шар відокремлювали і завантажували в колонку з силікагелем. Суміш очищали з використанням градієнта елювання від гептану до EtOAc з одержанням сполуки 154 (721 мг). Спосіб F; Rt: 1,11 хвилини, маса/заряд: 478,2 (M+H)⁺, точна маса: 477,2.



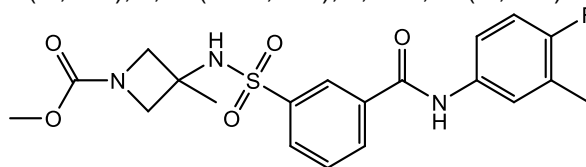
Сполука 155

- 20 Одержували подібно до того, як описано для сполуки 154, з використанням 1-Вос-3-амінопіперидину замість 3-аміно-1-Вос-3-метилазетидину. Спосіб F; Rt: 1,13 хвилини, маса/заряд: 492,1 (M+H)⁺, точна маса: 491,2.



Сполука 156

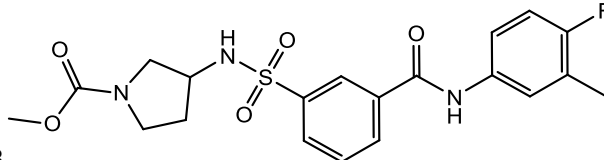
- 25 Одержували подібно до того, як описано для сполуки 154, з використанням (+/-)-3-аміно-1-N-Вос-піролідину замість 3-аміно-1-Вос-3-метилазетидину. Спосіб F; Rt: 1,08 хвилини, маса/заряд: 478,2 (M+H)⁺, точна маса: 477,2 ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 1,71-1,92 (m, 1 H), 1,92-2,15 (m, 1 H), 2,28 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,10-3,24 (m, 1 H), 3,24-3,44 (m, 3 H), 3,81-3,94 (m, 1 H), 5,50-6,00 (m, 1 H), 6,98 (t, J=9,0 Гц, 1 H), 7,40-7,48 (m, 1 H), 7,52-7,71 (m, 2 H), 7,93-8,03 (m, 1 H), 8,04-8,17 (m, 1 H), 8,31 (br. s., 1 H), 8,45-8,88 (m, 1 H).



Сполука 157

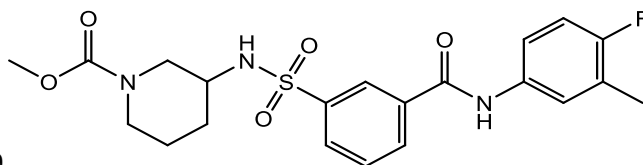
- 35 Сполуку 154 (721 мг, 1,51 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (10 мл) і додавали HCl (6M в iPrOH, 2,5 мл). Суміш перемішували протягом ночі та леткі речовини видаляли in vacuo з одержанням N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[(3-метилазетидин-3-іл)сульфамойл]бензаміду гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини (0,57 г). До N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-[(3-метилазетидин-3-іл)сульфамойл]бензаміду гідрохлориду (150 мг) в CH₂Cl₂ (10 мл) додавали DIPEA (263 мкл, 1,5 ммоль) і метилхлорформіат (44 мкл, 0,57 ммоль). Суміш концентрували в повільному потоці азоту при 55 °C, доки не залишалось тільки 2 мл. Цей залишок очищали з використанням

колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт елюювання: EtOAc-гептан 0:100-100:0). Необхідні фракції концентрували при пониженому тиску і одержаний продукт сушили в вакуумній печі при 55 °C з одержанням сполуки 157 (74,2 мг) у вигляді яскраво-білого порошку. Спосіб F; Rt: 0,93 хвилини, маса/заряд: 436,1 (M+H)⁺, точна маса: 435,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 3 H), 2,25 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 3,56-3,68 (m, 2 H), 3,83-3,93 (m, 2 H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,57-7,62 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=6,8, 2,4 Гц, 1 H), 7,77 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 8,01 (m, J=7,9 Гц, 1 H), 8,21 (m, J=7,9 Гц, 1 H), 8,37 (t, J=1,5 Гц, 1 H), 8,48 (bs, 1 H), 10,49 (s, 1 H).



Сполука 158

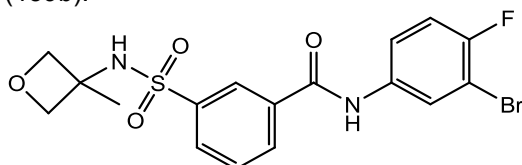
Одержували подібно до того, як описано для сполуки 157, виходячи зі сполуки 156 замість сполуки 154, через проміжну сполуку N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-(піролідин-3-ілсульфамойл)бензаміду гідрохлорид. Спосіб F; Rt: 0,91 хвилини, маса/заряд: 436,2 (M+H)⁺, точна маса: 435,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,61-1,77 (m, 1 H), 1,80-1,98 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 3,00-3,12 (m, 1 H), 3,14-3,27 (m, 1 H), 3,26-3,39 (m, 2 H), 3,50-3,58 (m, 3 H), 3,67-3,76 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,57-7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,2, 2,3 Гц, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,97-8,04 (m, 1 H), 8,04-8,18 (m, 1 H), 8,18-8,25 (m, 1 H), 8,37 (t, J=1,5 Гц, 1 H), 10,48 (s, 1 H).



Сполука 159

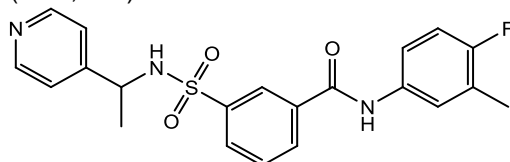
Одержували подібно до того, як описано для сполуки 157, виходячи зі сполуки 155 замість сполуки 154, через проміжну сполуку N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-(3-піперидилсульфамойл)бензаміду гідрохлорид. Спосіб F; Rt: 0,96 хвилини, маса/заряд: 467,1 (M+NH₄)⁺, точна маса: 449,1. Рацемічну суміш сполуки 159 розділяли за допомогою препаративної SFC (стаціонарна фаза: Chiralpak Daicel IC 20 × 250 мм), рухома фаза: CO₂, MeOH з 0,2 % iPrNH₂), необхідні фракції збирали, випарювали, розчиняли в метанолі і знову випарювали з одержанням енантіомеру 159a і 159b.

Колонки: ID-H (Daicel) 250 мм x 4,6 мм; потік: 3 мл/хвилина; рухома фаза: 20 % EtOH (що містить 0,2 % iPrNH₂) з утриманням 15,00 хвилини; температура: 30 °C; Rt: 9,6 хвилини (159a), Rt: 11,0 хвилини (159b).



Сполука 160

Спосіб B; Rt: 4 хвилини, маса/заряд: 443,1 (M+H)⁺, точна маса: 442,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,3 Гц, 2 H), 4,56 (d, J=6,0 Гц, 2 H), 7,42 (t, J=8,8 Гц, 1 H), 7,74-7,82 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 8,15-8,24 (m, 2 H), 8,37 (t, J=1,5 Гц, 1 H), 8,54 (br. s, 1 H), 10,67 (br. s, 1 H).

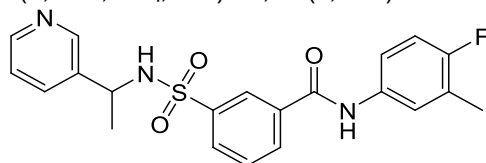


Сполука 161

1-Піридин-4-ілетиламін (220 мг, 1,8 ммоль) і 3-[(4-фтор-3-метилфеніл)карбамоїл]бензолсульфонілхлорид (500 мг, 1,53 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (10 мл). Додавали DIPEA (6,2 ммоль) при 0 °C і суміш перемішували при 25 °C протягом 4 годин. Суміш промивали водою (20 мл) і водний шар екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над Na₂SO₄. Розчинник видаляли in vacuo і одержаний залишок очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії із оберненою фазою (рухома фаза: CH₃CN у воді (0,1 % TFA) від 30 % до 60 %).

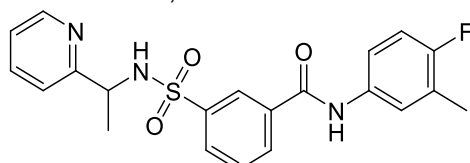
Чисті фракції збирали і нейтралізували твердим NaHCO₃. Органічний розчинник видаляли in vacuo і утворений осад фільтрували, промивали за допомогою H₂O (5 мл) і сушили при

високому вакуумі. Одержаний залишок суспендували у воді (5 мл) і водний шар ліофілізували насухо з одержанням сполуки 161 (410 мг). Спосіб A; Rt: 4,34 хвилини, маса/заряд: 414,3 (M+H)⁺, точна маса: 413,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (d, J=7,0 Гц, 3 H) 2,26 (d, J=1,5 Гц, 3 H) 4,34-4,50 (m, 1 H) 7,15 (t, J=9,3 Гц, 1 H) 7,20-7,24 (m, 2 H) 7,56-7,66 (m, 2 H) 7,68 (dd, J=7,0, 2,3 Гц, 1 H) 7,86 (m, J=7,8 Гц, 1 H) 8,13 (m, J=7,8 Гц, 1 H) 8,26 (t, J=1,3 Гц, 1 H) 8,32-8,39 (m, 2 H) 8,55 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 10,41 (s, 1 H).



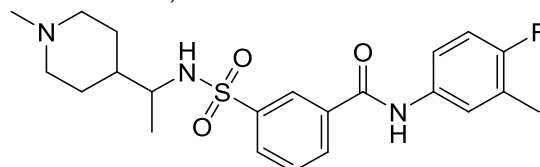
Сполука 162

Одержували подібно до того, як описано для сполуки 161, з використанням 1-(3-піридил)етанаміну замість 1-піридин-4-ілетиламіну. Спосіб D; Rt: 5,16 хвилини, маса/заряд: 414,3 (M+H)⁺, точна маса: 413,1.



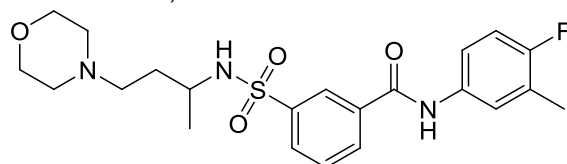
Сполука 163

Одержували подібно до того, як описано для сполуки 161, з використанням 1-(2-піридил)етанаміну замість 1-піридин-4-ілетиламіну. Спосіб A; Rt: 4,60 хвилини, маса/заряд: 414,3 (M+H)⁺, точна маса: 413,1.



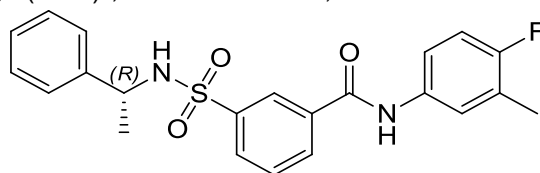
Сполука 164

Одержували подібно до того, як описано для сполуки 161, з використанням 1-(1-метил-4-піперидил)етанаміну замість 1-піридин-4-ілетиламіну. Спосіб B; Rt: 3,35 хвилини, маса/заряд: 434,4 (M+H)⁺, точна маса: 433,2.



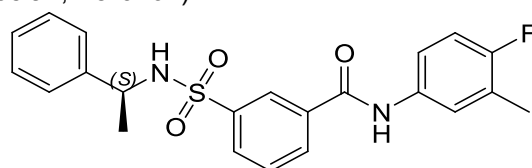
Сполука 165

Одержували подібно до того, як описано для сполуки 161, з використанням 4-морфолінобутан-2-аміну замість 1-піридин-4-ілетиламіну. Спосіб B; Rt: 3,33 хвилини, маса/заряд: 450,3 (M+H)⁺, точна маса: 449,2.



Сполука 166

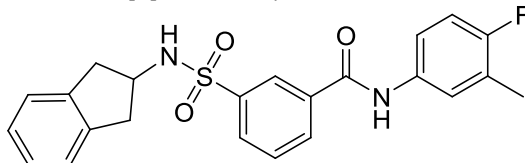
Одержували подібно до того, як описано для сполуки 161, з використанням (R)-1-фенілетанаміну замість 1-піридин-4-ілетиламіну. Неочищену сполуку очищали за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії (колонка: Luna 150*30 мм*5 мкм, рухома фаза: CH₃CN у воді (0,1 % NH₄HCO₃) від 40 % до 70 %, швидкість потоку: 35 мл/хвилина). Спосіб B; Rt: 4,45 хвилини, маса/заряд: 413,3 (M+H)⁺, точна маса: 412,1. [α]_D²⁰: +55° (с 0,12 вага/об'єм, метанол).



Сполука 167

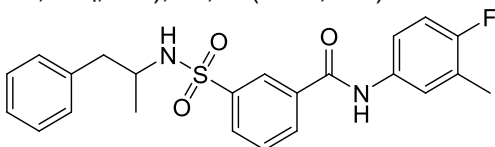
Одержували подібно до того, як описано для сполуки 166, з використанням (S)-1-фенілетанаміну замість (R)-1-фенілетанаміну. Спосіб B; Rt: 4,45 хвилини, маса/заряд: 413,3

(M+H)⁺, точна маса: 412,1. [α]_D²⁰: - 57° (с 0,12 вага/об'єм, метанол).



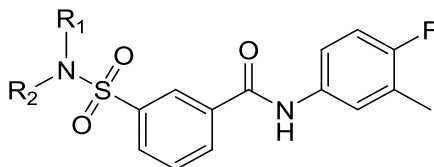
Сполука 168

Синтез згідно з процедурою S4 (час реакції 20 годин замість 3 годин) з 2-аміноінданом в якості аміну, обробка W4. Одержаний залишок повторно кристалізували з діізопропілового ефіру/ацетонітрилу з одержанням сполуки 168. Спосіб F; Rt: 1,14 хвилини, маса/заряд: 442,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 424,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 2,72 (dd, J=15,6, 7,0 Гц, 2 H), 2,96 (dd, J=15,8, 7,5 Гц, 2 H), 3,95 (quin, J=7,3 Гц, 1 H), 7,08-7,17 (m, 5 H), 7,57-7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=6,9, 2,3 Гц, 1 H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,03-8,12 (m, 1 H), 8,13-8,28 (m, 2 H), 8,41 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,49 (br. s., 1 H).

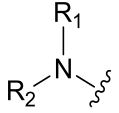
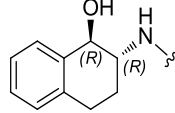
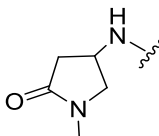
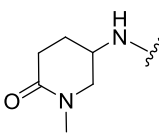
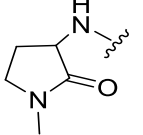
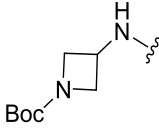
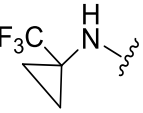


Сполука 169

Одержували подібно до того, як описано для сполуки 166, з використанням 1-фенілпропан-2-аміну замість (R)-1-фенілетанаміну. Спосіб B; Rt: 4,60 хвилини, маса/заряд: 427,3 (M+H)⁺, точна маса: 426,1.



№		Використову-ваний амін	Проце- дура синтезу/ обробки	Спосіб LC-MS	Rt (хвили- ни)	[M+NH ₄] ⁺ або [M+H] ⁺	Точна маса
170		2-циклопропіл-етанамін	S4/W4	H	8,63	377,1	376,1
171		4-амінотетра-гідрофуран-3-ол	S4/W4	F	0,79	412,1	394,1
175		(1R, 2R)-1-аміно-2,3-дигідро-1H-інден-2-ол	S4*/W4	F	0,97	458,1	440,1
176		(1S, 2S)-1-аміно-2,3-дигідро-1H-інден-2-ол	S4*/W4	F	1,01	458,1	440,1
177		(1S, 2R)-(-)-цис-1-аміно-2-інданол	S4*/W4	F	0,97	458,4	440,1

№		Використову-ваний амін	Проце- дура синтезу/ обробки	Спосіб LC-MS	Rt (хвили- ни)	[M+NH ₄] ⁺ або [M+H] ⁺	Точна маса
178		(1R, 2R)-2-амінететралін-1-олу гідрохлорид	S4*/W4	F	1,01	472,2	454,1
179		4-аміно-1-метилпіролідін-2-он	S4*/W4	F	0,81	406,1	405,1
180		5-аміно-1-метилпіперидин-2-он	S4*/W4	F	0,81	420,2	419,1
181		3-аміно-1-метилпіролідін-2-он	S4/W4	F	0,84	423,1	405,1
182		3-аміно-1-N-бос-азетидин	S4*/W4	F	1,06	481,2	463,2
183		1- (трифторметил)циклопропана- мін	S4*/W4	F	1,03	434,1	416,1

S4*: Час реакції 20 годин замість 3 годин

5 Сполука 175. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 2,62 (dd, J=15,7, 6,5 Гц, 1 H), 3,07 (dd, J=15,7, 6,7 Гц, 1 H), 4,11 (quin, J=6,2 Гц, 1 H), 4,50 (dd, J=7,9, 6,2 Гц, 1 H), 5,14 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 6,92 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,06-7,24 (m, 4 H), 7,55-7,65 (m, 1 H), 7,69 (dd, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,77 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,05-8,15 (m, 1 H), 8,19-8,26 (m, 1 H), 8,31 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,47 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,45 (s, 1 H).

10 Сполука 178. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,51-1,72 (m, 1 H), 1,86-1,99 (m, 1 H), 2,22-2,31 (m, 3 H), 2,60-2,74 (m, 1 H), 2,74-2,85 (m, 1 H), 3,26-3,41 (m, 1 H), 4,38 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 5,32-5,39 (m, 1 H), 6,96-7,09 (m, 1 H), 7,11-7,21 (m, 3 H), 7,28-7,37 (m, 1 H), 7,51-7,65 (m, 1 H), 7,69 (dd, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,72-7,82 (m, 2 H), 8,05-8,12 (m, 1 H), 8,17-8,24 (m, 1 H), 8,43 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,48 (s, 1 H).

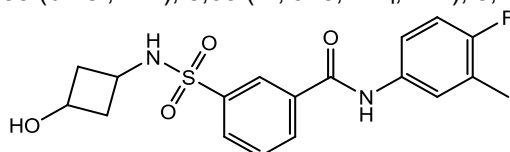
15 Сполука 179. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,99 (dd, J=5,1, 16,7 Гц, 1 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 2,35 (dd, J=8,4, 16,7 Гц, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 3,10 (dd, J=10,1, 4,6 Гц, 1 H), 3,47 (dd, J=10,3, 7,3 Гц, 1 H), 3,80-3,92 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,53-7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,74-7,86 (m, 1 H), 7,97-8,08 (m, 1 H), 8,15-8,32 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H). Рацемічну суміш сполуки 179 розділяли на енантіомери 179a і 179b за допомогою препаративної SFC (стаціонарна фаза: Chiralpak Diacel AD 30 × 250 мм), рухома фаза: CO₂, iPrOH з 0,4 % iPrNH₂).
20 Зібрані фракції концентрували in vacuo з одержанням сполуки 179a і 179b. Колонки: AD-H (diacel) 250 мм x 4,6 мм; потік: 5 мл/хвилина; рухома фаза: 30 % iPrOH (що містить 0,2 % iPrNH₂) з утриманням 4,00 хвилини, до 50 % за 1 хвилину і з утриманням 2,00 хвилини при 50 %; температура: 40°C; Rt: 2,2 хвилини (179a); 2,9 хвилини (179b). 179a: +6,1° (589 нм, конц. 0,6225 ваг./об. %, MeOH, 20 °C). 179b: -6,1° (589 нм, конц. 0,506 % ваг./об., MeOH, 20 °C).

Сполука 180. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55-1,79 (m, 2 H), 2,01-2,36 (m, 5 H), 2,68 (s, 3 H), 3,06 (dd, $J=12,3$, 6,8 Гц, 1 H), 3,25-3,30 (m, 1 H), 3,46-3,58 (m, 1 H), 7,14 (t, $J=9,1$ Гц, 1 H), 7,52-7,63 (m, 1 H), 7,64-7,71 (m, 1 H), 7,78 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 8,01-8,09 (m, 1 H), 8,11-8,27 (m, 2 H), 8,39 (t, $J=1,7$ Гц, 1 H), 10,47 (s, 1 H).

5 Сполука 181. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,59 (dq, $J=12,4$, 9,3 Гц, 1 H), 1,93-2,16 (m, 1 H), 2,25 (d, $J=1,5$ Гц, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 3,06-3,24 (m, 2 H), 4,00 (t, $J=9,1$ Гц, 1 H), 7,14 (t, $J=9,2$ Гц, 1 H), 7,54-7,64 (m, 1 H), 7,65-7,71 (m, 1 H), 7,74 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 7,99-8,09 (m, 1 H), 8,25 (br. s, 1 H), 8,11-8,20 (m, 1 H), 8,44 (t, $J=1,7$ Гц, 1 H), 10,42 (s, 1 H).

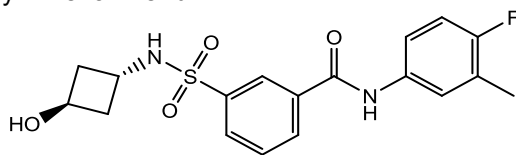
10 Сполука 182. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,12-1,52 (m, 9 H), 2,26 (d, $J=1,3$ Гц, 3 H), 3,40-3,60 (m, 2 H), 3,80-4,00 (m, 2 H), 4,02-4,19 (m, 1 H), 7,15 (t, $J=9,2$ Гц, 1 H), 7,57-7,66 (m, 1 H), 7,70 (dd, $J=7,0$, 2,2 Гц, 1 H), 7,80 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 8,01 (m, $J=8,1$ Гц, 1 H), 8,26 (m, $J=7,9$ Гц, 1 H), 8,38 (t, $J=1,0$ Гц, 1 H), 8,51 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 10,50 (s, 1 H).

15 Сполука 183. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,19-1,43 (m, 4 H), 2,28 (d, $J=1,8$ Гц, 3 H), 5,74 (br. s., 1 H), 6,99 (t, $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,37 (m, $J=8,4$, 3,7 Гц, 1 H), 7,45-7,54 (m, 1 H), 7,64 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 7,88 (br. s., 1 H), 8,03 (m, $J=8,1$ Гц, 1 H), 8,10 (m, $J=7,9$ Гц, 1 H), 8,29-8,38 (m, 1 H).



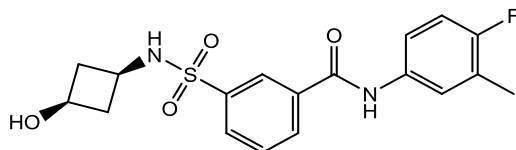
Сполука 184

Синтез згідно з процедурою S4 з 3-аміноциклобутанолом в якості аміну, час реакції 1 година замість 3 годин, обробка W4. Спосіб F; Rt: 0,81 хвилини, маса/заряд: 396,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, точна маса: 378,1. SFC: колонки: Diacel AD-H (250 мм x 4,6 мм); потік: 5 мл/хвилину; рухома фаза: 20 30 % MeOH (що містить 0,2 % iPrNH_2) з утриманням 4,00 хвилини, до 50 % за 1 хвилину і з утриманням 2,00 хвилини при 50 %; температура: 40°C; Rt: 184a (2,5 хвилини), 184b (3,4 хвилини). Діастереомерну суміш сполуки 184 розділяли на діастереоізомери (препаративна SFC (стаціонарна фаза: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 мм), рухома фаза: CO_2 , MeOH з 0,4 % iPrNH_2). Одержані фракції концентрували при пониженому тиску і сушили *in vacuo* при 55 °C з одержанням сполуки 184a і 184b.



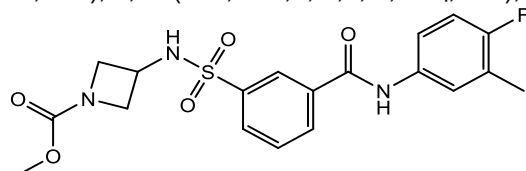
Сполука 184a

30 ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,84-1,91 (m, 2 H), 1,92-1,98 (m, 2 H), 2,25 (d, $J=1,8$ Гц, 3 H), 3,77 (quin, $J=6,9$ Гц, 1 H), 4,10-4,14 (m, 1 H), 4,93 (d, $J=4,9$ Гц, 1 H), 7,14 (t, $J=9,2$ Гц, 1 H), 7,59 (ddd, $J=8,8$, 4,6, 2,7 Гц, 1 H), 7,68 (dd, $J=7,1$, 2,7 Гц, 1 H), 7,76 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 7,96 (ddd, $J=7,8$, 1,9, 1,1 Гц, 1 H), 8,06 (br. s., 1 H), 8,20 (dt, $J=7,8$, 1,5 Гц, 1 H), 8,33 (t, $J=1,8$ Гц, 1 H), 10,49 (br. s., 1 H).



Сполука 184b

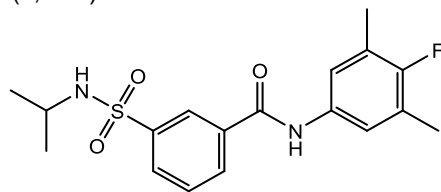
35 ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54-1,60 (m, 2 H), 2,19-2,24 (m, 2 H), 2,25 (d, $J=1,8$ Гц, 3 H), 3,09-3,19 (m, 1 H), 3,62-3,68 (m, 1 H), 5,00 (d, $J=5,6$ Гц, 1 H), 7,14 (t, $J=9,2$ Гц, 1 H), 7,59 (ddd, $J=8,5$, 4,5, 2,8 Гц, 1 H), 7,68 (dd, $J=7,0$, 2,2 Гц, 1 H), 7,75 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 7,97 (ddd, $J=7,8$, 1,9, 1,0 Гц, 1 H), 8,02 (br. s., 1 H), 8,19 (ddd, $J=7,8$, 1,8, 1,1 Гц, 1 H), 8,34 (t, $J=1,6$ Гц, 1 H), 10,48 (s, 1 H).



Сполука 185

40 Одержували подібно до того, як описано для сполуки 157, виходячи зі сполуки 182 замість сполуки 154, через проміжну сполуку 3-(азетидин-3-ілсульфамойл)-N-(4-фтор-3-метилфеніл)бензаміду гідрохлорид. Спосіб F; Rt: 0,89 хвилини, маса/заряд: 439,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, точна маса: 421,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,25 (d, $J=1,8$ Гц, 3 H), 3,45-3,60 (m, 5 H), 3,85-4,05 (m, 2 H), 4,07-4,17 (m, 1 H), 7,15 (t, $J=9,1$ Гц, 1 H), 7,53-7,64 (m, 1 H), 7,65-7,71 (m, 1 H), 7,78 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 7,94-8,03 (m, 1 H), 8,23 (m, $J=7,9$ Гц, 1 H), 8,33 (t, $J=1,7$ Гц, 1 H), 8,44-8,63

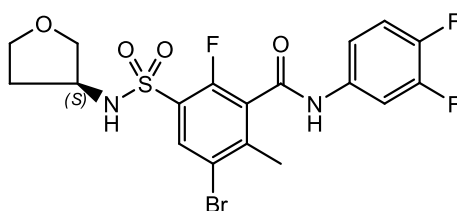
(br, s, 1 H), 10,49 (s, 1 H).



Сполука 186

3-(Ізопропілсульфамойл)бензойну кислоту (250 мг, 1,03 ммоль), 4-фтор-3,5-диметиланілін (157 мг, 1,13 ммоль) і DIPEA (398 мг, 3,08 ммоль) змішували в ацетонітрилі (10 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали HATU (430 мг, 1,13 ммоль) і суміш перемішували протягом ночі. Додавали EtOAc (100 мл) і суміш промивали за допомогою 1M HCl, насич. NaHCO₃ і сольового розчину. Після сушіння над MgSO₄ і випаровування насухо in vacuo одержаний залишок кристалізували із MeOH (10 мл) з одержанням білої твердої речовини (216 мг). Спосіб F; Rt: 1,04 хвилини, маса/заряд: 382,2 (M+NH₄)⁺, точна маса: 364,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,6 Гц, 6 H), 2,23 (d, J=2,0 Гц, 6 H), 3,23-3,29 (m, 1 H), 7,48 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 7,66-7,80 (m, 2 H), 7,95-8,04 (m, 1 H), 8,18 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 8,35 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 10,37 (s, 1 H).

Сполука 187

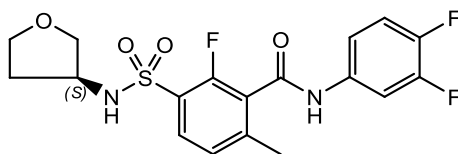


Розчин 2-фтор-6-метилбензойної кислоти (10 г, 0,0649 моля) в HOAc (300 мл) перемішували на водяній бані, що містить шматки льоду. При ~ 15 °C по краплях додавали HNO₃ (65 %, 32,7 мл). Після додавання повільно додавали H₂O (30 мл). Після додавання по краплях додавали Br₂ (3,7 мл). По краплях додавали розчин нітрату срібла (14,33 г, 0,0844 моля) в H₂O (100 мл) за 30 хвилин. Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин 30 хвилин. Реакційну суміш виливали в H₂O (850 мл) і додавали EtOAc (300 мл). Суміш енергійно перемішували протягом 5 хвилин. Обидва верхніх рідких шари декантували з залишку. Відокремлений водний шар об'єднували із залишком і екстрагували за допомогою EtOAc. Обидва верхніх рідких шари декантували з залишку. Відокремлений водний шар об'єднували із залишком і знову екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднували, промивали за допомогою насиченого NaCl і сушили за допомогою Na₂SO₄, відфільтровували, випарювали і випарювали разом з толуолом. Одержаний твердий залишок перемішували в невеликій кількості діізопропілового ефіру, відфільтровували, промивали за допомогою діізопропілового ефіру з одержанням 3-бром-6-фтор-2-метилбензойної кислоти (4 г). Фільтрат випарювали. Залишок перемішували в гептані, відфільтровували, промивали за допомогою гептанів (3x) і сушили при 50 °C in vacuo з одержанням суміші бром-6-фтор-2-метилбензойної кислоти та 2-фтор-6-метилбензойної кислоти (12 г, співвідношення 1/0,4). 3-Бром-6-фтор-2-метилбензойну кислоту (4 г, 0,0172 моля) порціями додавали до перемішуваної хлорсульфонової кислоти (25 мл). Одержаний розчин перемішували при 115 °C протягом 2 годин, залишали відстоюватися при кімнатній температурі протягом ночі та далі перемішували при 115 °C ще 3 години. Забезпечували досягнення реакційною сумішшю кімнатної температури і по краплях додавали до перемішуваної суміші колотий лід (150 г) і H₂O (50 мл). Продукт екстрагували EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою сольового розчину, сушили за допомогою Na₂SO₄, відфільтровували і випарювали з одержанням неочищеної суміші, що містить 5-бром-3-хлорсульфоніл-2-фтор-6-метилбензойну кислоту (4,4 г) (Na₂CO₃, 1,407 г, 0,0133 моля), яку розчиняли у воді (25 мл). Додавали розчин (S)-3-амінотетрагідрофурану (2,312 г, 0,0265 моля) в THF (20 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °C на льодяній бані. По краплях додавали розчин неочищеної 5-бром-3-хлорсульфоніл-2-фтор-6-метилбензойної кислоти (4,4 г) в THF (30 мл) при 0 °C. Після додавання реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години та при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували, доки не залишалось ~ 35 мл, потім залишали відстоюватися протягом 70 годин. Тверду речовину відфільтровували і промивали за допомогою H₂O (2x). Фільтрат промивали за допомогою Et₂O. Відокремлений водний шар підкислювали за допомогою 1 н. HCl (30 мл) і продукт екстрагували за допомогою 2-MeTHF. Відокремлений водний шар додатково підкислювали до pH ~ 2 і екстрагували за допомогою 2-MeTHF. Органічний шар промивали за

допомогою сольового розчину, сушили за допомогою Na_2SO_4 і фільтрували з одержанням неочищеної 5-бром-2-фтор-6-метил-3-[[[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойної кислоти (6,5 г). До перемішаного розчину неочищеної 5-бром-2-фтор-6-метил-3-[[[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойної кислоти (1,3 г) в CH_3CN (30 мл) в атмосфері N_2 послідовно додавали триетиламін (1,42 мл, 0,0102 моля), 3,4-дифторанілін (0,446 мл, 4,42 ммоль) і НАТУ (1,55 г, 4,08 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Леткі речовини випарювали і одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (гептан- EtOAc 100/0-0/100] з одержанням сполуки 187 (0,45 г). Потім неочищену фракцію очищали за допомогою препаративної HPLC (стаціонарна фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 × 150 мм), рухома фаза: 0,25 % розчин NH_4HCO_3 у воді, CH_3CN) з додатковим утворенням сполуки 187 (0,048 г).

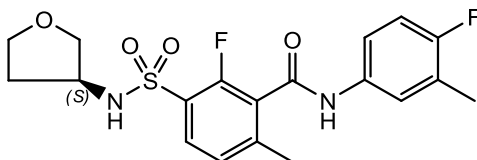
Спосіб F; Rt: 1,06 хвилини, маса/заряд: 491,0 (M-H)⁻, точна маса: 492,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,66-1,76 (m, 1 H), 1,94-2,05 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 3,43 (dd, J=8,9, 4,5 Гц, 1 H), 3,58-3,65 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=8,9, 6,3 Гц, 1 H), 3,71-3,78 (m, 1 H), 3,83-3,92 (m, 1 H), 7,36-7,42 (m, 1 H), 7,43-7,52 (m, 1 H), 7,85 (ddd, J=12,8, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 8,02 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 11,09 (s, 1 H).

Сполука 188



Сполуку 187 (0,45 г, 0,912 ммоль) розчиняли в MeOH (20 мл) і THF (30 мл). До одержаного розчину додавали триетиламін (0,254 мл, 1,82 ммоль) і суміш перемішували з 10 % Pd/C (0,2 г) в атмосфері водню при кімнатній температурі. Через 3 години каталізатор відфільтровували через дикаліт і промивали за допомогою MeOH (3x) і THF (1x). Леткі речовини видаляли in vacuo і одержаний залишок розчиняли в гарячому MeOH (10 мл) і додавали гарячу H_2O (10 мл). Об'єм концентрували до ~ 15 мл і залишали відстоюватися протягом 1 години. Осаджений продукт відфільтровували, промивали за допомогою H_2O (3x) і сушили при 50 °C in vacuo з одержанням сполуки 188 (245 мг). Спосіб F; Rt: 0,93 хвилини, маса/заряд: 413,2 (M-H)⁻, точна маса: 414,1, ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO-d_6) δ ppm -143,7 - -143,2 (m, 1 F), -137,1 - -136,5 (m, 1 F), -114,8 (d, J=7,9 Гц, 1 F), ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,66-1,77 (m, 1 H), 1,91-2,03 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 3,43 (dd, J=9,0, 4,6 Гц, 1 H), 3,57-3,70 (m, 2 H), 3,70-3,77 (m, 1 H), 3,78-3,86 (m, 1 H), 7,35 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,39-7,52 (m, 2 H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,87 (ddd, J=12,9, 7,5, 2,1 Гц, 1 H), 8,32 (br. s., 1 H), 11,00 (s, 1 H).

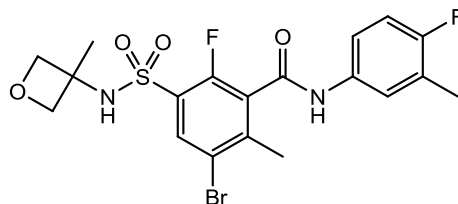
Сполука 189



Сполуку 189 одержували подібно до того, як описано для сполуки 188, з використанням 4-фтор-3-метиланіліну замість 3,4-дифтораніліну. Спосіб F; Rt: 0,94 хвилини, маса/заряд: 409,2 (M-H)⁻, точна маса: 410,1. ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO-d_6) δ ppm -122,40 (dtd, J=9,3, 4,6, 4,6, 2,1 Гц, 1 F), -114,96 (d, J=7,2 Гц, 1 F), ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,67-1,77 (m, 1 H), 1,92-2,03 (m, 1 H), 2,24 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,43 (dd, J=8,8, 4,6 Гц, 1 H), 3,58-3,64 (m, 1 H), 3,65-3,70 (m, 1 H), 3,70-3,77 (m, 1 H), 3,78-3,86 (m, 1 H), 7,14 (dd, J=9,1 Гц, 1 H), 7,34 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,45-7,53 (m, 1 H), 7,63 (dd, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,77 (dd, J=7,9 Гц, 1 H), 8,30 (br. s., 1 H), 10,72 (s, 1 H). Диференційна сканувальна калориметрія від 30 до 300 °C при 10 °C/хвилина:

пік при 157,0 °C.

Сполука 190



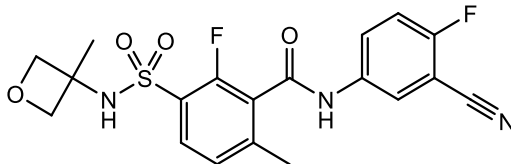
Na_2CO_3 (1,60 г, 0,0151 моля) розчиняли у воді (25 мл). Додавали розчин 3-метилоксетан-3-

аміну (2,63 г, 0,0302 моля) в THF (20 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0 °C на льодяній бані. По краплях додавали розчин неочищеної 5-бром-3-хлорсульфоніл-2-фтор-6-метилбензойної кислоти (5 г) в THF (30 мл) при 0 °C. Після додавання реакційну суміш енергійно перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин і при кімнатній температурі протягом 2 годин. Органічні леткі речовини випарювали, а залишкові ~ 30 мл промивали за допомогою Et₂O (50 мл). Відокремлений водний шар підкислювали за допомогою 1 н. HCl (40 мл) і продукт екстрагували за допомогою 2-МеTHF (2х). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою сольового розчину, сушили за допомогою Na₂SO₄, відфільтровували, випарювали і випарювали разом з CH₃CN з одержанням неочищеної 5-бром-2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти (3,6 г). До розчину неочищеної 5-бром-2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти (0,72 г, 0,00188 моля) в CH₃CN (15 мл) в атмосфері N₂ послідовно додавали NEt₃ (0,786 мл, 0,00565 моля), 4-фтор-3-метиланілін (0,313 г, 0,00245 моля) і HATU (0,86 г, 0,00226 моля). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Додавали ще 4-фтор-3-метиланіліну (0,1 г) і HATU (0,3 г) і реакцію продовжували протягом 20 годин. Леткі речовини випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (гептан-EtOAc 100/0-0/100). Необхідні фракції об'єднували і випарювали. Залишок перемішували в діізопропіловому ефірі, відфільтровували, промивали за допомогою діізопропілового ефіру (3х) і сушили при 50 °C з одержанням сполуки 190 (0,38 г). Маса/заряд: 486,9 (M-H)⁻, точна маса: 488,0. ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ ppm-122,15 - -121,89 (m, 1 F), -116,05 (d, J=6,4 Гц, 1 F), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 (s, 3 H), 2,25 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 4,22 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 4,62 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 7,16 (dd, J=9,2 Гц, 1 H), 7,44-7,51 (m, 1 H), 7,61 (dd, J=6,9, 2,3 Гц, 1 H), 8,01 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 8,86 (br, s, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Синтез 2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти

Розчин 5-бром-2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти (0,9 г) і триетиламіну (0,98 мл, 7,1 ммоль) в MeOH (30 мл) перемішували з Pd/C 10 % (0,1 г) при кімнатній температурі в атмосфері водню. Після поглинання розрахованої кількості водню каталізатор відфільтровували. Фільтрат концентрували in vacuo і випарювали разом з CH₃CN. Одержаний залишок, що містить 2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойну кислоту, використовували як такий. Спосіб F; Rt: 0,38 хвилини, маса/заряд: 302,0 (M-H)⁻ точна маса: 303,1.

Сполука 191



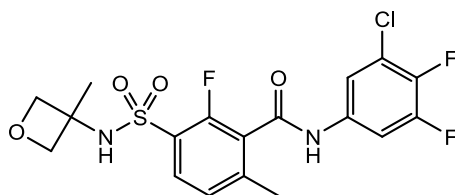
Триетиламін (0,206 мл, 0,00149 моля) додавали до перемішуваної суміші 2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти (0,15 г, 0,000495 моля) і CH₃CN (10 мл) в атмосфері N₂. До одержаного розчину додавали HATU (0,207 г, 0,545 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали 5-аміно-2-фторбензонітрил (79,9 мг, 0,569 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакцію продовжували при 50 °C протягом 4 годин. Леткі речовини випарювали і одержаний залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (2,5 мл) і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (гептан-EtOAc 100/0-0/100), а потім очищали за допомогою CH₂Cl₂-MeOH 100/0-98/2 в якості елюента. Необхідні фракції об'єднували, випарювали, а потім випарювали разом з EtOAc. Далі залишок сушили при 50 °C in vacuo з одержанням сполуки 191 (63 мг). Спосіб F; Rt: 0,88 хвилини, маса/заряд: 420,1 (M-H)⁻, точна маса: 421,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 4,19 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 4,62 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,36 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,58 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,80 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,22 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 11,16 (s, 1 H), ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ ppm-115,10 (d, J=7,9 Гц, 1 F), -113,61 (dt, J=8,9, 5,2 Гц, 1 F).

Синтез 3-хлор-4,5-дифтораніліну

3-Хлор-4,5-дифторбензойну кислоту (комерційно доступну від Astatech, 25,5 г, 0,132 моля) розчиняли в трет-бутиловому спирті (200 мл) при 50 °C. Додавали Et₃N (20,2 мл, 0,146 моля). Повільно додавали дифенілфосфорилазид (30,0 мл, 0,139 моля), а реакційну суміш перемішували і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Леткі речовини випарювали і випарювали разом з EtOAc. Залишок перемішували в Et₂O (300 мл)/насих. NaHCO₃ (300 мл)/H₂O (50 мл) протягом 15 хвилин. Відокремлений органічний шар сушили за допомогою MgSO₄, відфільтровували і випарювали. Твердий залишок перемішували в

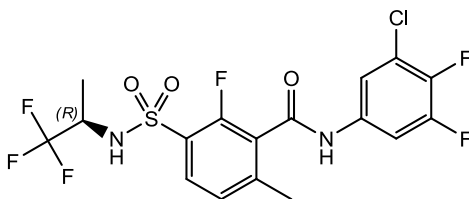
діізопропіловому ефірі (20 мл), відфільтровували, промивали за допомогою діізопропілового ефіру (3х) і сушили при 50 °С з одержанням трет-бутил-N-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)карбамату (8,5 г). Фільтрат концентрували in vacuo. Залишок перемішували в CH₂Cl₂ (20 мл) + гептани (20 мл), відфільтровували, промивали за допомогою CH₂Cl₂-гептан 1/1 (2х) і гептанів (2х) і сушили при 50 °С in vacuo з одержанням ще трет-бутил-N-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)карбамату, 11,8 г). Трет-бутил-N-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)карбамат (8,5 г, 0,0322 моля) порціями додавали до перемішуваної HCl (40 мл, 0,16 моля, 4М в діоксані). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім залишали відстоюватися протягом 65 годин. Перемішування продовжували ще 2 години. Утворений осад відфільтровували, промивали за допомогою діоксану (4х) і сушили при 50 °С in vacuo з одержанням 3-хлор-4,5-дифтораніліну гідрохлориду (5,95 г). Суміш 3-хлор-4,5-дифтораніліну гідрохлориду (1 г, 0,005 моля), NaOH (1М в H₂O, 10 мл, 0,01 моля) і толуолу (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Відокремлений органічний шар сушили за допомогою MgSO₄, відфільтровували і випарювали. Одержаний 3-хлор-4,5-дифторанілін (0,81 г) використовували як такий.

Сполука 192



Сполуку 192 одержували подібно до того, як описано для сполуки 191, з використанням 3-хлор-4,5-дифтораніліну гідрохлориду замість 5-аміно-2-фторбензонітрилу. ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ ppm -144,93 (br. s., 1 F), -134,02 - -133,17 (m, 1 F), -115,09 (d, J=7,9 Гц, 1 F), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 4,18 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 4,61 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,35 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,71-7,83 (m, 3 H), 8,64 (br. s., 1 H), 11,14 (br. s., 1 H). Спосіб F; Rt: 1,05 хвилини, маса/заряд: 447,1 (M-H)⁻, точна маса: 448,0.

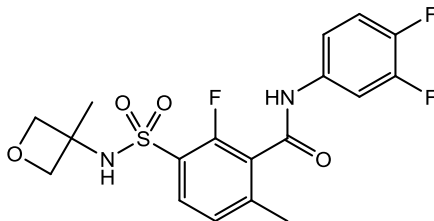
Сполука 193



Оксалілхлорид (12,3 мл, 0,143 моля) по краплях додавали до перемішуваного розчину 5-бром-3-хлорсульфоніл-2-фтор-6-метилбензойної кислоти (9,5 г) і DMF (0,111 мл) в CH₂Cl₂ (100 мл). Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин 30 хвилин. Леткі речовини видаляли in vacuo і випарювали разом з толуолом. Одержаний залишок, що містить 5-бром-3-хлорсульфоніл-2-фтор-6-метилбензоїлхлорид, використовували як такий. Розчин 5-бром-3-хлорсульфоніл-2-фтор-6-метилбензоїлхлориду (1,75 г) в толуолі (20 мл) перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником в потоці N₂. По краплях додавали розчин 3-хлор-4,5-дифтораніліну (0,818 г, 0,005 моля) в толуолі (10 мл). Після додавання реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 45 хвилин, потім забезпечували досягнення кімнатної температури і залишали відстоюватися протягом 18 годин. Осад (0,51 г) відфільтровували, промивали за допомогою толуолу (2х) і сушили при 50 °С in vacuo. (R)-1,1,1-Трифтор-2-пропіламін (0,181 г, 0,0016 моля) розчиняли в CH₃CN (5 мл) в атмосфері N₂. Додавали 5-бром-3-[(3-хлор-4,5-дифторфеніл)карбамоїл]-2-фтор-4-метилбензолсульфонілхлорид (0,51 г), а потім DIPEA (0,461 мл, 0,00267 моля). Суміш перемішували в запечатаній пробірці при 80 °С протягом 20 годин. Реакційній суміші дозволяли досягти кімнатної температури і залишали відстоюватися протягом 2 годин. Суміш фільтрували і фільтрат випарювали. Залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (2 мл) і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі [гептан-EtOAc 100/0-0/100]. Фракції, що містять необхідну сполуку, об'єднували і випарювали, а також випарювали разом з EtOH з одержанням неочищеного 5-бром-N-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-2-фтор-6-метил-3-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилетил]сульфамойл]бензаміду (0,12 г). До розчину 5-бром-N-(3-хлор-4,5-дифторфеніл)-2-фтор-6-метил-3-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилетил]сульфамойл]бензаміду (0,1 г) в EtOH (11 мл) додавали H₂O (3,5 мл), потім водн. насич. розчин K₂CO₃ (1,25 мл), а потім паладію(0) тетракіс(трифенілфосфін) (26,1 мг, 0,023 ммоль). Суміш перемішували при 150 °С, одержаних за допомогою мікрохвильового випромінювання протягом 45 хвилин. Реакційну суміш об'єднували з подібною реакційною сумішшю, виходячи з 20 мг 5-бром-N-(3-хлор-4,5-

дифторфеніл)-2-фтор-6-метил-3-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилетил]сульфамоїл]бензаміду, забезпечували досягнення кімнатної температури, і залишали відстоюватися протягом 15 хвилин. Верхній шар виділяли за допомогою розділювальної воронки і випарювали. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (гептан-EtOAc 100/0-0/100, також CH_2Cl_2 -MeOH 100/0-98/2), а потім відокремлювали за допомогою препаративної HPLC (стаціонарна фаза: RP Vydac Denali C18-10 мкм, 200 г, 5 см), рухома фаза: 0,25 % розчин у воді NH_4HCO_3 , CH_3CN) з одержанням сполуки 193 (11,4 мг). Спосіб F; Rt: 1,17 хвилини, маса/заряд: 473,0 (M-H)⁻, точна маса: 474,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 4,00-4,15 (m, 1 H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,71-7,78 (m, 2 H), 7,82 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 9,00 (br. s., 1 H), 11,13 (s, 1 H), ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) d ppm -145,3-144,5 (m, 1 F), -134,4-132,8 (m, 1 F), -114,9 (br. s., 1 F), -76,0 (d, J=7,2 Гц, 3 F).

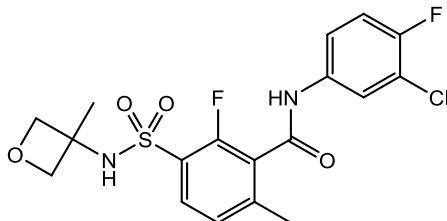
Сполука 194



2-Фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамоїл]бензойну кислоту (0,15 г, 0,473 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл) і триетиламіні (0,2 мл) і додавали HATU (233 мг, 0,61 ммоль) до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і додавали 3,4-дифторанілін (123 мг, 0,945 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 42 годин. Реакційну суміш виливали у воду з льодом (50 мл). Суміш екстрагували за допомогою Me-THF (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали за допомогою сольового розчину, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Залишок очищали з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат в гептані від 0 до 100 % і метанол в дихлорметані від 0 до 2 %) з одержанням сполуки 194 (79 мг) у вигляді білого порошку, який сушили в вакуумній печі протягом ночі.

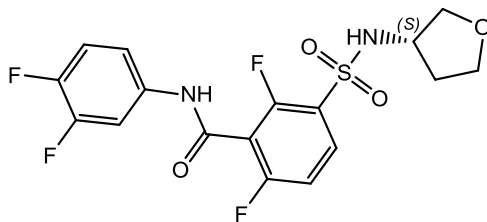
Спосіб F; Rt: 0,94 хвилини, маса/заряд: 413,2 (M-H)⁻, точна маса: 414,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 4,18 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 4,62 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,35 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,39-7,51 (m, 2 H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,87 (ddd, J=12,9, 7,4, 2,0 Гц, 1 H), 8,64 (br. s., 1 H), 11,00 (s, 1 H).

Сполука 195



Сполуку 195 (98 мг) одержували подібно до того, як описано для сполуки 194, з використанням 3-хлор-4-фтораніліну замість 3,4-дифтораніліну. Спосіб F; Rt: 0,99 хвилини, маса/заряд: 429,1 (M-H)⁻, точна маса: 430,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 4,18 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 4,62 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,35 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,45 (t, J=9,0 Гц, 1 H), 7,60 (ddd, J=9,0, 4,3, 2,5 Гц, 1 H), 7,79 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 8,02 (dd, J=6,8, 2,6 Гц, 1 H), 8,63 (br. s., 1 H), 10,99 (s, 1 H).

Сполука 196

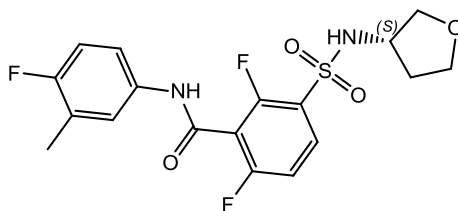


Карбонат натрію (2,07 г, 19,48 ммоль) розчиняли в дистильованій воді (30 мл). До нього додавали (S)-3-амінотетрагідрофуран (3,4 г, 38,97 ммоль) за один раз, а потім THF (30 мл). Одержаний розчин перемішували і охолоджували на льодяній бані. 3-(Хлорсульфоніл)-2,6-дифторбензойну кислоту (5 г, 19,48 ммоль) розчиняли в THF (40 мл) і по краплях додавали її до

перемішуваного розчину. Одержану в результаті суміш перемішували протягом 30 хвилин, при цьому продовжували охолодження. Потім суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрували *in vacuo*, доки не залишалась тільки вода. Додавали воду (20 мл) і суміш підкислювали за допомогою HCl (1M/водн.; 40 мл). Екстрагували її з використанням Me-THF (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фракції промивали за допомогою сольового розчину (50 мл), сушили на Na₂SO₄, фільтрували і концентрували *in vacuo* з одержанням 2,6-дифтор-3-[[[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойної кислоти у вигляді жовтого порошку (5,9 г). Спосіб F, Rt: 0,33 хвилини, маса/заряд: 306,0 (M-H)⁻, точна маса: 307,0. 2,6-Дифтор-3-[[[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойну кислоту (1 г, 2,99 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (5 мл). Додавали HATU (1,42 г, 3,74 ммоль), а потім діізопропілетиламін (1,55 мл, 8,98 ммоль). Одержану в результаті суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали 3,4-дифторанілін (0,77 г, 5,99 ммоль). Одержану в результаті суміш перемішували протягом 24 годин, а потім виливали в воду (50 мл) і екстрагували з використанням Me-THF (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фракції промивали за допомогою сольового розчину, сушили на Na₂SO₄, фільтрували і концентрували *in vacuo*. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта елюювання гептан - EtOAc (100:0-0:100). Необхідні фракції концентрували *in vacuo* і сушили в вакуумній печі при 55 °C протягом 24 годин з одержанням сполуки 196. Спосіб F, Rt: 0,92 хвилини, маса/заряд: 417,1 (M-H)⁻, точна маса: 418,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,64-1,79 (m, 1 H), 1,92-2,07 (m, 1 H), 3,43 (dd, J=9,0, 4,6 Гц, 1 H), 3,56-3,79 (m, 3 H), 3,80-3,92 (m, 1 H), 7,32-7,43 (m, 1 H), 7,44-7,54 (m, 2 H), 7,84 (ddd, J=12,7, 7,4, 2,5 Гц, 1 H), 8,01 (td, J=8,6, 6,2 Гц, 1 H), 8,49 (br. s., 1 H), 11,21 (br. s., 1 H).

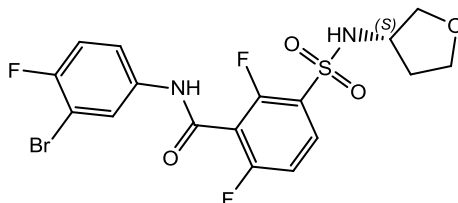
Сполуки 197-201 одержували, як описано для сполуки 196, з використанням відповідного аніліну замість 3,4-дифтораніліну.

Сполука 197



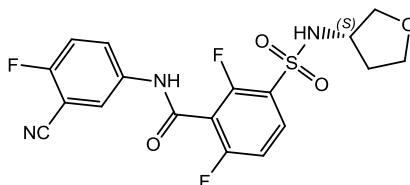
4-Фтор-3-метиланілін використовували в якості аніліну. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,64-1,76 (m, 1 H), 1,91-2,05 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,42 (dd, J=8,9, 4,7 Гц, 1 H), 3,56-3,78 (m, 3 H), 3,79-3,88 (m, 1 H), 7,16 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,41-7,51 (m, 2 H), 7,60 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,97 (td, J=8,6, 6,2 Гц, 1 H), 8,49 (br. s, 1 H), 10,93 (s, 1 H). Спосіб F, Rt: 0,93 хвилини, маса/заряд: 413,2 (M-H)⁻, точна маса: 414,1.

Сполука 198



3-Бром-4-фторанілін використовували в якості аніліну. Спосіб G, Rt: 1,74 хвилини, маса/заряд: 478,8 (M-H)⁻, точна маса: 480,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,67-1,77 (m, 1 H), 1,93-2,05 (m, 1 H), 3,43 (dd, J=9,0, 4,6 Гц, 1 H), 3,57-3,78 (m, 3 H), 3,80-3,89 (m, 1 H), 7,43 (t, J=8,7 Гц, 1 H), 7,49 (m, J=8,7, 8,7 Гц, 1 H), 7,61 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1 H), 8,00 (td, J=8,6, 6,2 Гц, 1 H), 8,11 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 8,49 (br. s., 1 H), 11,19 (br. s., 1 H).

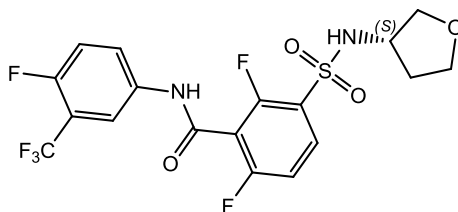
Сполука 199



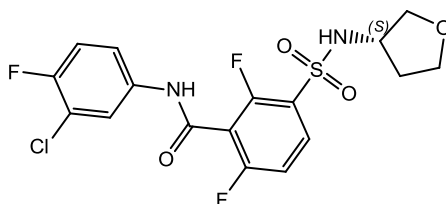
5-Аміно-2-фторбензонітрил використовували в якості аніліну.

Спосіб G, Rt: 1,56 хвилини, маса/заряд: 423,9 (M-H)⁻, точна маса: 425,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,65-1,80 (m, 1 H), 1,94-2,06 (m, 1 H), 3,43 (dd, J=9,0, 4,6 Гц, 1 H), 3,57-3,78 (m, 3 H), 3,80-3,91 (m, 1 H), 7,49 (t, J=8,5 Гц, 1 H), 7,59 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,94 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Гц, 1

H), 8,02 (td, J=8,6, 6,2 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,9 Гц, 1 H), 8,50 (br. s., 1 H), 11,37 (br. s., 1 H).
Сполука 200



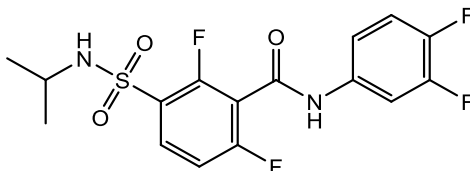
- 5 4-Фтор-3-(трифторметил)анілін використовували в якості аніліну.
Спосіб F, Rt: 1,02 хвилини, маса/заряд: 467,1 (М-Н)-, точна маса: 468,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 (ddt, J=12,6, 7,2, 5,6, 5,6 Гц, 1 H), 1,93-2,08 (m, 1 H), 3,43 (dd, J=9,0, 4,6 Гц, 1 H), 3,58-3,79 (m, 3 H), 3,80-3,91 (m, 1 H), 7,49 (t, J=8,4 Гц, 1 H), 7,58 (t, J=9,7 Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,02 (td, J=8,6, 6,2 Гц, 1 H), 8,16 (dd, J=6,4, 2,6 Гц, 1 H), 8,50 (br. s., 1 H), 11,35 (br. s., 1 H).
Сполука 201



- 10 3-Хлор-4-фторанілін використовували в якості аніліну.
Спосіб F, Rt: 0,97 хвилини, маса/заряд: 433,1 (М-Н)-, точна маса: 434,0. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 (ddt, J=12,5, 7,2, 5,6, 5,6 Гц, 1 H), 1,92-2,12 (m, 1 H), 3,43 (dd, J=8,8, 4,6 Гц, 1 H), 3,55-3,79 (m, 3 H), 3,80-3,91 (m, 1 H), 7,35-7,52 (m, 2 H), 7,53-7,67 (m, 1 H), 7,90-8,12 (m, 2 H), 8,49 (br. s., 1 H), 11,20 (br. s., 1 H).
15

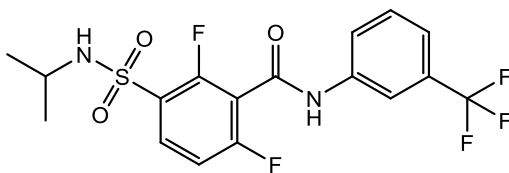
Сполуки 202 і 203 одержували подібно до того, як описано для сполуки 196 з використанням ізопропіламіну замість (S)-3-амінотетрагідрофурану і для сполуки 203 з використанням 3-(трифторметил)аніліну замість 3,4-дифтораніліну.

Сполука 202

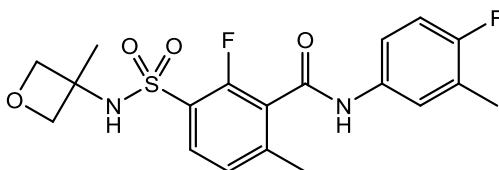


- 20 Спосіб G, Rt: 1,80 хвилини, маса/заряд: 388,9 (М-Н)-, точна маса: 390,1.
¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (d, J=6,6 Гц, 8 H), 3,34-3,46 (m, 1 H), 7,36-7,53 (m, 3 H), 7,84 (ddd, J=12,7, 7,4, 2,5 Гц, 1 H), 8,00 (td, J=8,6, 6,2 Гц, 1 H), 8,09 (br. s., 1 H), 11,20 (br. s., 1 H).
25

Сполука 203



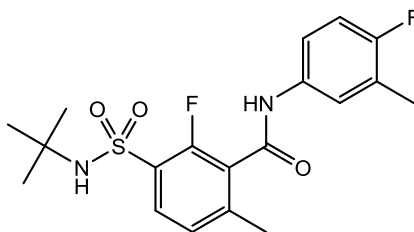
- 30 Спосіб G, Rt: 1,82 хвилини, маса/заряд: 421,1 (М-Н)-, точна маса: 422,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 (d, J=6,6 Гц, 6 H), 3,34-3,46 (m, 1 H), 7,47 (t, J=8,6 Гц, 1 H), 7,54 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,65 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,87 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,01 (td, J=8,6, 6,2 Гц, 1 H), 8,11 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 11,32 (s, 1 H).
Сполука 204



- 35 Сполуку 204 (0,19 г) одержували, виходячи зі сполуки 190 (0,34 г), подібно до того, як описано для перетворення сполуки 187 на сполуку 188. Сполуку 204 кристалізували з Et₂O, відфільтровували, промивали за допомогою 3x Et₂O і сушили при 50 °C in vacuo.

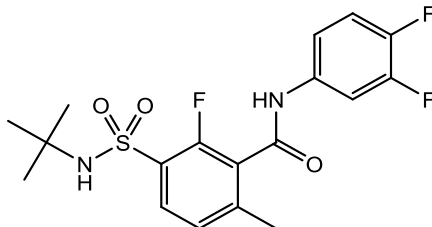
Спосіб F; Rt: 0,94 хвилини, маса/заряд: 409,1 (M-H)⁻, точна маса: 410,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 2,24 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 4,18 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 4,62 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,14 (dd, J=9,1 Гц, 1 H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,45-7,53 (m, 1 H), 7,63 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,77 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 8,61 (br. s., 1 H), 10,72 (s, 1 H).

5 Сполука 205



3-(Трет-бутилсульфамойл)-2-фтор-6-метилбензойну кислоту одержували подібно до того, як описано для 2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти, з використанням трет-бутиламіну замість 3-метилоксетан-3-аміну. Сполуку 205 одержували подібно до того, як описано для сполуки 194, з використанням 4-фтор-3-метиланіліну замість 3,4-дифтораніліну, і виходячи з 3-(трет-бутилсульфамойл)-2-фтор-6-метилбензойної кислоти замість 2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти. Спосіб F; Rt: 1,08 хвилини, маса/заряд: 395,2 (M-H)⁻, точна маса: 396,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (s, 9 H), 2,24 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,30 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,50 (ddd, J=9,0, 4,7, 2,3 Гц, 1 H), 7,64 (dd, J=6,9, 2,3 Гц, 1 H), 7,73-7,84 (m, 2 H), 10,70 (br. s., 1 H).

10
15 Сполука 206



Сполуку 206 одержували подібно до того, як описано для сполуки 194, виходячи з 3-(трет-бутилсульфамойл)-2-фтор-6-метилбензойної кислоти замість 2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти. Спосіб F; Rt: 1,08 хвилини, маса/заряд: 399,1 (M-H)⁻, точна маса: 400,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (s, 9 H), 2,31 (s, 3 H), 7,32 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,40-7,51 (m, 2 H), 7,76-7,82 (m, 2 H), 7,88 (ddd, J=13,0, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 10,97 (br. s., 1 H).

20

Синтез 6-хлор-2-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти і 2-хлор-6-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти

25

2-Хлор-6-фторбензойну кислоту (2 г, 11,46 ммоль) обробляли хлорсульфоновою кислотою (10 мл, 150,44 ммоль), нагрівали її до 100 °C і перемішували протягом 5 годин. Одержану в результаті суміш охолоджували до кімнатної температури і по краплях додавали у воду з льодом (1 літр). Потім її екстрагували з використанням дихлорметану (2 × 500 мл). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo з одержанням суміші ізомерів 2-хлор-3-хлорсульфоніл-6-фторбензойної кислоти і 6-хлор-3-хлорсульфоніл-2-фторбензойної кислоти (3,1 грама) у вигляді світло-жовтого порошку, який використовували як такий. Спосіб F, Rt: 0,47 хвилини і 0,49 хвилини, маса/заряд: 270,9 (M-H)⁻, точна маса: 271,9. Карбонат натрію (1,21 г, 11,4 ммоль) розчиняли в дистильованій воді (22 мл). Туди додавали 3-метил-3-оксетанамін (1,19 г, 13,68 ммоль) за один раз, а потім THF (20 мл). Одержаний розчин перемішували і охолоджували на льодяній бані. Суміш ізомерів 2-хлор-3-хлорсульфоніл-6-фторбензойної кислоти і 6-хлор-3-хлорсульфоніл-2-фторбензойної кислоти (3,1 г, 11,4 ммоль) розчиняли в THF (30 мл) і по краплях додавали її до перемішаного розчину. Одержану в результаті суміш перемішували протягом 30 хвилин, при цьому продовжували охолодження. Потім суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрували in vacuo, доки не залишалась тільки вода. Потім додавали воду (20 мл) і суміш підкислювали за допомогою HCl (46 мл, 1 M/водн.). Екстрагували її з використанням Me-THF (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фракції сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали і ізомери розділяли з використанням препаративної HPLC (стаціонарна фаза: Uptisphere C18 ODB-10 мкм, 200 г, 5 см), рухома фаза: 0,25 % розчин у воді NH₄HCO₃, MeOH), з одержанням 6-хлор-2-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти у вигляді білого порошку; спосіб G, Rt: 0,40 хвилини,

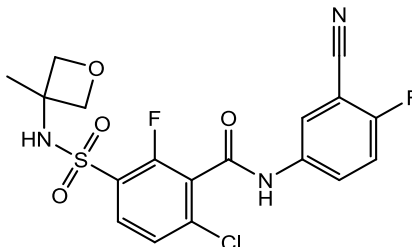
30
35
40
45

маса/заряд: 322,0 (M-H)⁻, точна маса: 323,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d) ppm 1,42 (s, 3 H), 4,15 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 4,61 (d, J=5,9 Гц, 13 H), 7,29 (dd, J=8,5, 0,8 Гц, 1 H), 7,36-7,73 (m, 5 H),

і 2-хлор-6-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти у вигляді білого порошку. Спосіб G, Rt: 0,34 хвилини, маса/заряд: 321,9 (M-H)⁻, точна маса: 323,0.

- 5 Сполуки 207-210 одержували подібно до того, як описано для сполуки 196, з використанням 6-хлор-2-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти замість 2,6-дифтор-3-[[3(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойної кислоти та відповідного аніліну замість 3,4-дифтораніліну.

Сполука 207

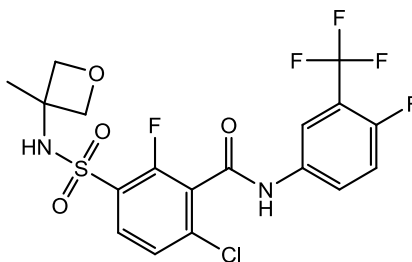


10

З використанням 5-аміно-2-фторбензонітрилу в якості аніліну. Спосіб F, Rt: 0,92 хвилини, маса/заряд: 440,0 (M-H)⁻, точна маса: 441,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) ppm 1,46 (s, 2 H), 4,21 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 4,61 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,59 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,89-7,99 (m, 2 H), 8,18 (dd, J=5,6, 2,8 Гц, 1 H), 8,93 (br. s, 1 H), 11,37 (br. s., 1 H).

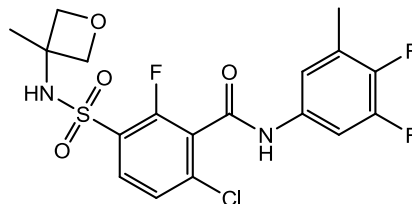
15

Сполука 208



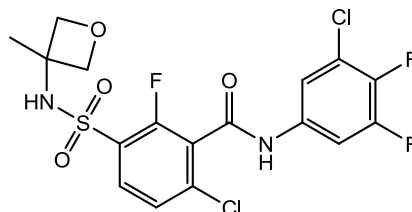
- 20 З використанням 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну в якості аніліну. Спосіб F, Rt: 1,06 хвилини, маса/заряд: 483 (M-H)⁻, точна маса: 484,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) ppm 1,46 (s, 2 H), 4,20 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 4,61 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,58 (t, J=9,9 Гц, 1 H), 7,66 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,94 (m, J=8,1, 8,1 Гц, 2 H), 8,07-8,25 (m, 1 H), 8,91 (br. s, 1 H), 11,34 (br. s., 1 H).

Сполука 209



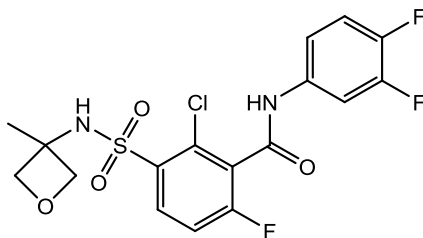
- 25 З використанням 3,4-дифтор-5-метиланіліну в якості аніліну. Спосіб F, Rt: 1,03 хвилини, маса/заряд: 447,1 (M-H)⁻, точна маса: 448,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) ppm 1,45 (s, 3 H), 2,30 (d, J=2,0 Гц, 3 H), 4,20 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 4,61 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,32 (m, J=5,9 Гц, 1 H), 7,54-7,69 (m, 2 H), 7,91 (t, J=8,3 Гц, 1 H), 8,92 (br. s, 1 H), 11,09 (br. s., 1 H).

Сполука 210



- 30 З використанням 3-хлор-4,5-дифтораніліну гідрохлориду в якості аніліну. Спосіб F, Rt: 1,07 хвилини, маса/заряд: 467,0 (M-H)⁻, точна маса: 468,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) ppm 1,45 (s, 3 H), 4,20 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 4,60 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,64 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,67-7,79 (m, 2 H), 7,93 (t, J=8,1 Гц, 1 H), 9,08 (br. s, 1 H), 11,34 (br. s., 1 H).

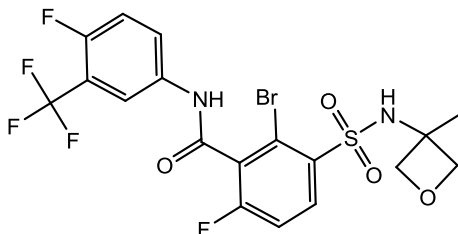
Сполука 211



Сполуку 211 одержували подібно до того, як описано для сполуки 196, з використанням 2-хлор-6-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти замість 2,6-дифтор-3-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойної кислоти. Спосіб F, Rt: 0,94 хвилини, маса/заряд: 433,1 (M-H)⁻, точна маса: 434,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 4,20 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 4,62 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 7,30-7,43 (m, 1 H), 7,43-7,54 (m, 1 H), 7,61 (t, J=8,6 Гц, 1 H), 7,84 (ddd, J=12,7, 7,4, 2,3 Гц, 1 H), 8,17 (dd, J=9,0, 5,9 Гц, 1 H), 8,75 (br. s, 1 H), 11,18 (br. s, 1 H).

2-Бром-6-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойну кислоту і 6-бром-2-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойну кислоту одержували подібно до того, як описано для 2-хлор-6-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти і 6-хлор-2-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти, виходячи з 2-бром-6-фторбензойної кислоти замість 2-хлор-6-фторбензойної кислоти.

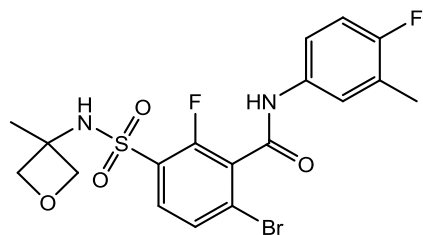
Сполука 212



Сполуку 212 одержували подібно до того, як описано для сполуки 196, з використанням 2-бром-6-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти замість 2,6-дифтор-3-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойної кислоти і 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну замість 3,4-дифтораніліну. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (s, 3 H), 4,20 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 4,64 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,57 (t, J=9,7 Гц, 1 H), 7,65 (t, J=8,6 Гц, 1 H), 7,93 (dt, J=8,4, 3,7 Гц, 1 H), 8,08-8,31 (m, 2 H), 8,70 (br. s, 1 H), 11,29 (br. s, 1 H).

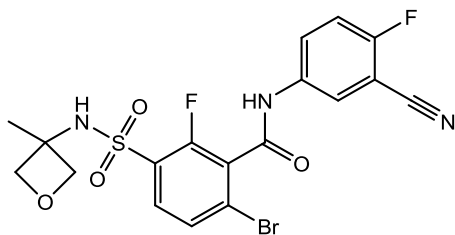
Сполуки 213-216 одержували подібно до того, як описано для сполуки 196, з використанням 6-бром-2-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-іл)сульфамойл]бензойної кислоти замість 2,6-дифтор-3-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]сульфамойл]бензойної кислоти і відповідного аніліну замість 3,4-дифтораніліну.

Сполука 213



З використанням 4-фтор-3-метиланіліну в якості аніліну. Спосіб F, Rt: 0,99 хвилини, маса/заряд: 473,0 (M-H)⁻, точна маса: 474,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 2,25 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 4,20 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 4,62 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,16 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,42-7,52 (m, 1 H), 7,60 (dd, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,68-7,93 (m, 2 H), 8,65 (br. s, 1 H), 10,82 (br. s, 1 H).

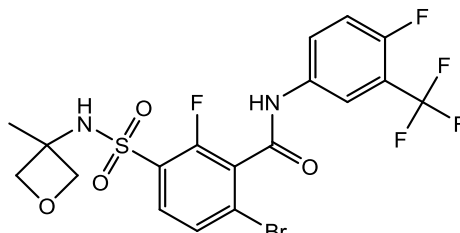
Сполука 214



З використанням 5-аміно-2-фторбензонітрилу в якості аніліну. Спосіб F, Rt: 0,92 хвилини, маса/заряд: 484,0 (M-H)⁻, точна маса: 485,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,39-1,55 (m, 3

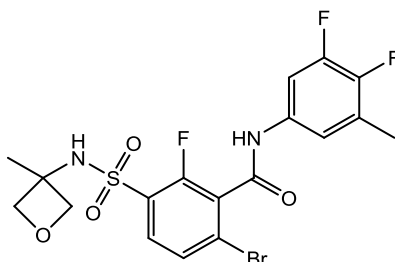
H), 4,20 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 4,61 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 7,59 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,77-7,89 (m, 2 H), 7,95 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,18 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,90 (br. s, 1 H), 11,34 (br. s., 1 H).

Сполука 215



- 5 3 використанням 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну в якості аніліну. Спосіб F, Rt: 1,07 хвилини, маса/заряд: 527,0 (M-H)⁺, точна маса: 528,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 4,20 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 4,61 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,58 (t, J=9,8 Гц, 1 H), 7,74-7,89 (m, 2 H), 7,90-7,98 (m, 1 H), 8,16 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 8,84 (br. s, 1 H), 11,31 (br. s., 1 H).

Сполука 216

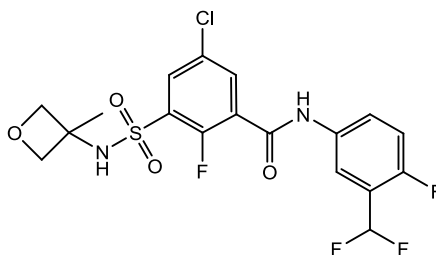


10

- 3 використанням 3,4-дифтор-5-метиланіліну в якості аніліну. Спосіб F, Rt: 1,03 хвилини, маса/заряд: 491,0 (M-H)⁺, точна маса: 492,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 2,30 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 4,20 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 4,61 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 7,32 (m, J=5,7 Гц, 1 H), 7,61 (ddd, J=12,3, 6,9, 2,6 Гц, 1 H), 7,72-7,89 (m, 2 H), 8,86 (br. s., 1 H), 11,07 (br. s, 1 H).

15

Сполука 217



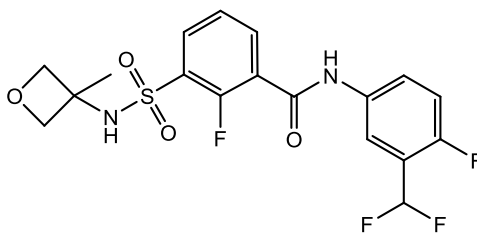
20

- Розчин 3-(дифторметил)-4-фтораніліну (1,02 мл, 8,58 ммоль) в сухому толуолі (10 мл) по краплях додавали (за 15 хвилин) в розчин, нагрітий зі зворотним холодильником, 5-хлор-3-хлорсульфоніл-2-фтор-бензоїлхлориду (2500 мг, 8,576 ммоль) в сухому толуолі (100 мл). Після додавання реакційну суміш залишали перемішуватися при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури в атмосфері азоту при перемішуванні. Коричневий розчин, що містить 5-хлор-3-[[3-(дифторметил)-4-фторфеніл]карбамоїл]-2-фторбензолсульфонілхлорид, використовували без додаткового очищення. 3-Метил-3-оксетанамін (580 мг, 6,66 ммоль) по краплях додавали до вищезгаданого розчину при кімнатній температурі. Потім Et₃N (2,10 мл, 15,14 ммоль) по краплях додавали до реакційної суміші та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Розчинник випарювали та залишок поглинали EtOAc. Додавали HCl (0,5 н., 30 мл) до реакційної суміші та шари розділяли. Органічний шар знову промивали за допомогою NaOH (0,5 н., 30 мл). Органічний шар сушили за допомогою MgSO₄ і випарювали. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂:MeOH 100:0 - > 95:5) з одержанням сполуки 217 (1,8 г). ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 (s, 3 H) 4,23 (d, J=6,2 Гц, 2 H) 4,63 (d, J=6,2 Гц, 2 H) 7,27 (t, J=54,3 Гц, 1 H) 7,43 (t, J=9,7 Гц, 1 H) 7,83 (dt, J=8,1, 4,0 Гц, 1 H) 7,95 (dd, J=5,9, 2,6 Гц, 1 H) 8,04 (dd, J=6,0, 2,4 Гц, 1 H) 8,13 (dd, J=5,3, 2,7 Гц, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 10,98 (s, 1 H).

35

Спосіб F, Rt: 1,03 хвилини, маса/заряд: 465,1 (M-H)⁺, точна маса: 466,0.

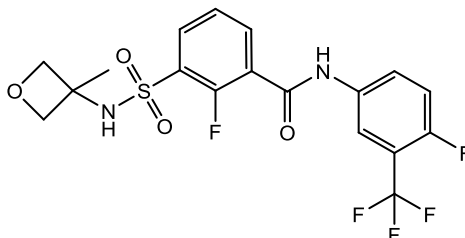
Сполука 218



Pd/C (10 %) (716 мг) суспендували в розчині сполуки 217 (345 мг, 0,673 ммоль) і Et₃N (0,467 мл) в MeOH (100 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню до абсорбування одного еквівалента водню. Реакційну суміш фільтрували на декаліті і розчинник випарювали. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (CH₂Cl₂:MeOH 100:0 - > 95:5) з одержанням сполуки 218 (206 мг) у вигляді білої твердої речовини, сушили *in vacuo* при 50 °C.

¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 (s, 3 H) 4,19 (d, J=6,6 Гц, 2 H) 4,63 (d, J=6,2 Гц, 2 H) 7,26 (t, J=54,3 Гц, 1 H) 7,42 (t, J=9,5 Гц, 1 H) 7,52 (t, J=7,7 Гц, 1 H) 7,86 (dd, J=8,1, 3,7 Гц, 1 H) 7,93-8,01 (m, 2 H) 8,06 (dd, J=6,4, 2,4 Гц, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 10,92 (s, 1 H). Спосіб F, Rt: 0,92 хвилини, маса/заряд: 431,1 (M-H)⁻, точна маса: 432,1.

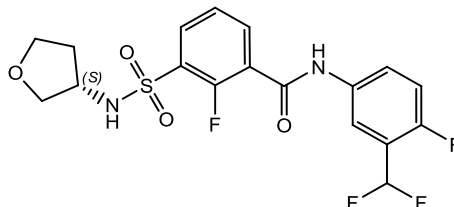
Сполука 219



Сполуку 219 (828 мг) одержували подібно до того, як описано для сполуки 217 і 218, з використанням 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну замість 3-(дифторметил)-4-фтораніліну. Спосіб F, Rt: 1,00 хвилини, маса/заряд: 449,1 (M-H)⁻, точна маса: 450,1.

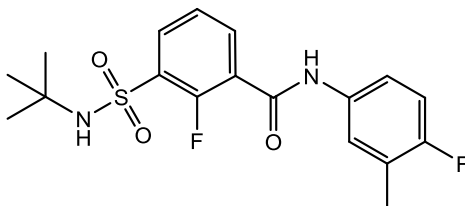
¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 (s, 3 H) 4,19 (d, J=5,9 Гц, 2 H) 4,62 (d, J=6,2 Гц, 2 H) 7,53 (t, J=7,9 Гц, 1 H) 7,57 (t, J=9,9 Гц, 1 H) 7,94-8,02 (m, 3 H) 8,20 (dd, J=6,4, 2,7 Гц, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 11,02 (s, 1 H).

Сполука 220



Сполуку 220 одержували подібно до того, як описано для сполуки 217 і 218, з використанням (S)-3-амінотетрагідрофурану замість 3-метил-3-оксетанаміну. Спосіб F, Rt: 0,90 хвилини, маса/заряд: 431,1 (M-H)⁻, точна маса: 432,1. ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,66-1,77 (m, 1 H) 1,91-2,03 (m, 1 H) 3,43 (dd, J=8,8, 4,8 Гц, 1 H) 3,57-3,70 (m, 2 H) 3,70-3,78 (m, 1 H) 3,79-3,90 (m, 1 H) 7,26 (t, J=54,2 Гц, 1 H) 7,42 (t, J=9,5 Гц, 1 H) 7,53 (t, J=7,7 Гц, 1 H) 7,81-7,88 (m, 1 H) 7,94-8,00 (m, 2 H) 8,07 (dd, J=6,4, 2,4 Гц, 1 H) 8,45 (d, J=6,6 Гц, 1 H) 10,92 (s, 1 H).

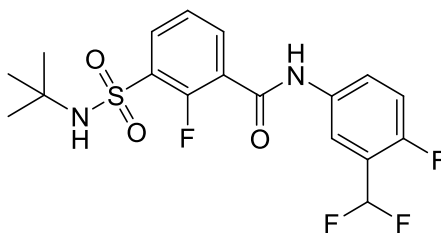
Сполука 221



Сполуку 221 одержували подібно до того, як описано для сполуки 217 і 218, з використанням 2-метилпропан-2-аміну замість 3-метил-3-оксетанаміну і 4-фтор-3-метиланіліну замість 3-(дифторметил)-4-фтораніліну. Спосіб F, Rt: 1,06 хвилини, маса/заряд: 381,2 (M-H)⁻, точна маса: 382,1. ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (s, 9 H) 2,24 (d, J=1,5 Гц, 3 H) 7,15 (t, J=9,1 Гц, 1 H) 7,47 (t, J=7,7 Гц, 1 H) 7,43-7,55 (m, 1 H) 7,65 (dd, J=7,0, 2,6 Гц, 1 H) 7,87 (ddd,

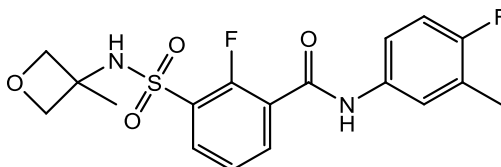
J=7,8, 6,1, 1,8 Гц, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,90-7,99 (m, 1 H) 10,63 (s, 1 H).

Сполука 243



Сполуку 243 одержували подібно до того, як описано для сполуки 217 і 218, з використанням трет-бутиламіну замість 3-метил-3-оксетанаміну. Спосіб G, Rt: 1,76 хвилини, маса/заряд: 417,1 (M-H)⁻, точна маса: 418,1. ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (s, 9 H) 7,41 (t, J=9,7 Гц, 1 H) 7,26 (t, J=54,5 Гц, 1 H) 7,49 (t, J=7,7 Гц, 1 H) 7,85 (ddd, J=8,6, 4,4, 3,1 Гц, 1 H) 7,88-8,01 (m, 3 H) 8,08 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1 H) 10,90 (s, 1 H).

Сполука 222

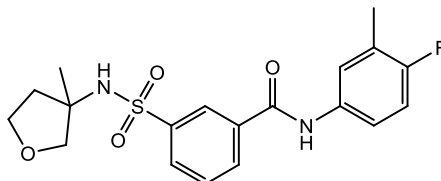


10

Сполуку 222 одержували подібно до того, як описано для сполуки 221, з використанням 3-метил-3-оксетанаміну замість 2-метилпропан-2-аміну. Спосіб F, Rt: 0,91 хвилини, маса/заряд: 395,1 (M-H)⁻, точна маса: 396,1. ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 (s, 3 H) 2,24 (d, J=1,5 Гц, 3 H) 4,19 (d, J=6,6 Гц, 2 H) 4,62 (d, J=6,2 Гц, 2 H) 7,15 (t, J=9,3 Гц, 1 H) 7,46-7,55 (m, 2 H) 7,63 (dd, J=7,0, 2,6 Гц, 1 H) 7,88-7,99 (m, 2 H) 8,75 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H).

15

Сполука 223

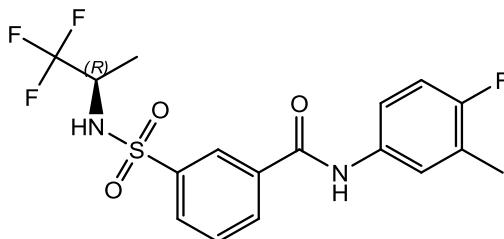


20

3-Метилоксолан-3-аміну гідрохлорид (165,9 мг, 1,21 ммоль) додавали до розчину 3-[(4-фтор-3-метилфеніл)карбамоїл]бензолсульфонілхлориду (499 мг, 1,096 ммоль) в сухому CH₂Cl₂ (20 мл) при кімнатній температурі. Потім Et₃N (381 мкл) по краплях додавали до реакційної суміші та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (250 мл). Додавали 0,5 н. HCl (50 мл) і шари розділяли. Органічний шар знову промивали за допомогою 0,5 н. NaOH (30 мл). Органічний шар сушили за допомогою MgSO₄ і випарювали. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (CH₂Cl₂:MeOH 100:0 - > 95:5) і препаративної HPLC (стаціонарна фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 × 150 мм), рухома фаза: 0,25 % розчин у воді NH₄HCO₃, MeOH) з одержанням сполуки 223 (257 мг) у вигляді білої твердої речовини після сушіння in vacuo при 50 °C. Спосіб F, Rt: 0,93 хвилини, маса/заряд: 391,2 (M-H)⁻, точна маса: 392,1. ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) ppm 1,17 (s, 3 H) 1,72 (dt, J=12,8, 7,7 Гц, 1 H) 2,14 (ddd, J=12,8, 7,1, 6,0 Гц, 1 H) 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H) 3,30-3,40 (m, 1 H) 3,61-3,77 (m, 3 H) 7,15 (t, J=9,3 Гц, 1 H) 7,55-7,64 (m, 1 H) 7,69 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H) 7,75 (t, J=7,9 Гц, 1 H) 8,04 (d, J=8,0 Гц, 1 H) 8,10 (br. s., 1 H) 8,18 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1 H) 8,39 (t, J=1,6 Гц, 1 H) 10,49 (br. s., 1 H).

30

Сполука 225

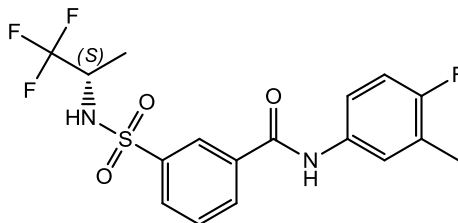


35

3-[(4-Фтор-3-метилфеніл)карбамоїл]бензолсульфонілхлорид (0,5 г, 1,53 ммоль) і (R)-1,1,1-трифтор-2-пропіламін (0,38 г, 3,36 ммоль) розчиняли в дихлорметані (10 мл). Потім додавали діізопропілетиламін (0,66 мл, 3,81 ммоль) і одержану суміш перемішували протягом двох годин.

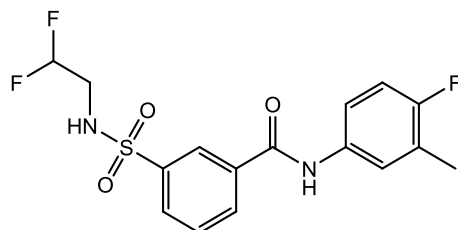
Потім додавали 1М HCl (5 мл) і органічний шар відокремлювали, завантажували на оксид кремнію і піддавали колонковій хроматографії на силікагелі з використанням градієнта елюювання від гептану до EtOAc (100:0-0:100). Необхідні фракції концентрували in vacuo і сушили у вакуумній печі при 55 °C протягом 24 годин з одержанням сполуки 225 (233 мг) у вигляді білого порошку. Спосіб F, Rt: 1,05 хвилини, маса/заряд: 403,1 (M-H)⁻, точна маса: 404,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 4,06-4,22 (m, 1 H), 7,15 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,51-7,63 (m, 1 H), 7,67 (dd, J=7,2, 2,3 Гц, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,00-8,10 (m, 1 H), 8,16-8,28 (m, 1 H), 8,40 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 8,66 (br. s., 1 H), 10,46 (s, 1 H).

Сполука 226



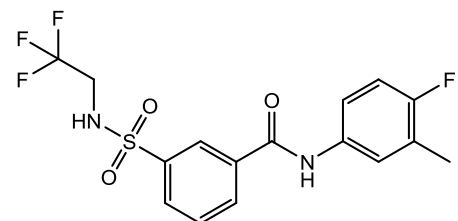
Сполуку 226 (416 мг) одержували подібно до того, як описано для сполуки 225, з використанням (S)-1,1,1-трифтор-2-пропіламіну замість (R)-1,1,1-трифтор-2-пропіламіну. Спосіб F, Rt: 1,05 хвилини, маса/заряд: 403,1 (M-H)⁻, точна маса: 404,1.

Сполука 227



Сполуку 227 (444 мг) одержували подібно до того, як описано в процедурі синтезу S3 (з використанням 2,2-дифторетиламіну в якості аміну), обробка W4. Спосіб F, Rt: 0,93 хвилини маса/заряд: 371,1 (M-H)⁻, точна маса: 372,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,26 (td, J=15,8, 3,7 Гц, 2 H), 6,00 (tt, J=55,2, 3,5 Гц, 1 H), 7,14 (t, J=9,0 Гц, 1 H), 7,52-7,62 (m, 1 H), 7,63-7,70 (m, 1 H), 7,77 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,96-8,06 (m, 1 H), 8,14-8,25 (m, 1 H), 8,30-8,45 (m, 2 H), 10,46 (s, 1 H).

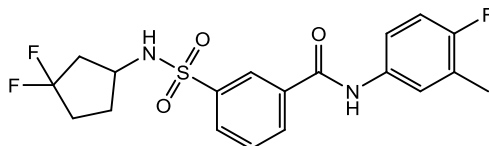
Сполука 228



Сполуку 228 (238 мг) одержували подібно до того, як описано в процедурі синтезу S3 (з використанням 2,2-дифторетиламіну в якості аміну), обробка W4, з наступною препаративною HPLC (SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30 × 150 мм). Рухома фаза (0,25 % розчин NH₄HCO₃ у воді, MeOH). Спосіб F, Rt: 0,97 хвилини, маса/заряд: 389,1 (M-H)⁻, точна маса: 390,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 3,74 (q, J=9,5 Гц, 2 H), 7,15 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,48-7,62 (m, 1 H), 7,64-7,71 (m, 1 H), 7,77 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,94-8,10 (m, 1 H), 8,20 (m, J=8,1 Гц, 1 H), 8,37 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 8,49-9,15 (bs, 1 H), 10,45 (s, 1 H).

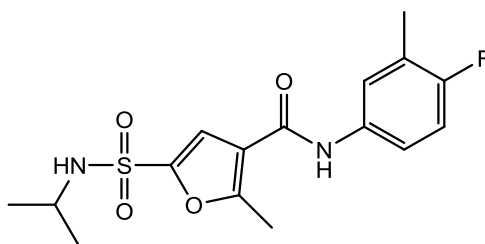
Сполука 229



Сполуку 243 (239 мг) одержували подібно до процедури синтезу S2 (з використанням 3,3-дифторциклопентанаміну в якості аміну), обробка W4. Спосіб F, Rt: 1,03 хвилини, маса/заряд: 411,2 (M-H)⁻, точна маса: 412,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,50-1,165 (m, 1 H), 1,81-2,04 (m, 3 H), 2,04-2,23 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 3,63-3,76 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,59 (dt, J=8,1, 3,9 Гц, 1 H), 7,65-7,72 (m, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 8,02 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 8,14 (d, J=6,8 Гц, 1

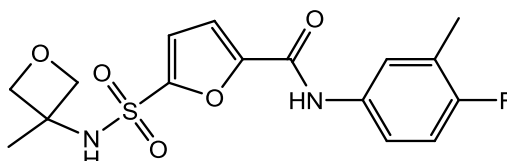
H), 8,22 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H).

Сполука 230



2-Метил-3-фуранкарбонову кислоту (4,2 г, 32,6 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл) і охолоджували на льодяній бані до -5°C . Потім по краплях додавали хлорсульфонову кислоту (10,85 мл, 163,2 ммоль) зі швидкістю 0,250 мл/хвилина. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили на льоду і екстрагували за допомогою 2-MeTHF. Органічний шар промивали за допомогою сольового розчину, сушили над MgSO_4 і випарювали насухо з одержанням неочищеної 5-хлорсульфоніл-2-метилфуран-3-карбонової кислоти (420 мг) у вигляді коричневого масла. 5-Хлорсульфоніл-2-метилфуран-3-карбонову кислоту (420 мг) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл). Додавали основу Хуніга (0,64 мл, 3,74 ммоль) та ізопропіламін (0,478 мл, 5,61 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску та залишок використовували як такий на наступному етапі. Вищезгаданий залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл), додавали 4-фтор-3-метиланілін (228 мг, 1,82 ммоль), HATU (830 мг, 2,18 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,94 мл, 5,46 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок очищали на оксиді кремнію з використанням градієнта гептан - EtOAc з одержанням сполуки 230 (174 мг) у вигляді білого порошку. Спосіб F, Rt: 1,00 хвилина, маса/заряд: 353,1 (M-H)⁺, точна маса: 354,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (d, J=6,4 Гц, 6 H), 2,23 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 3,35-3,43 (m, 1 H), 7,11 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J=7,9, 4,0 Гц, 1 H), 7,59-7,69 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,06 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 9,87 (s, 1 H).

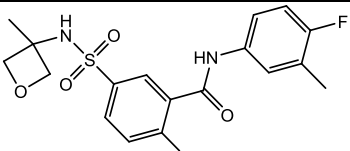
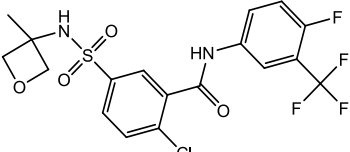
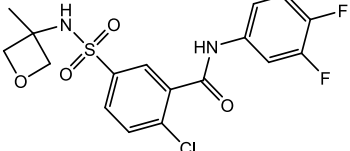
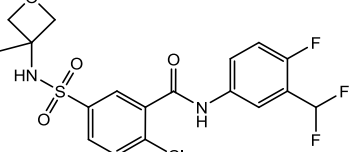
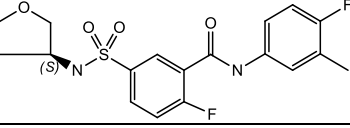
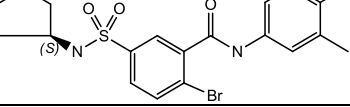
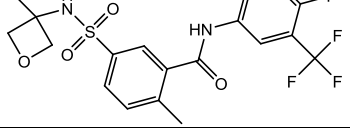
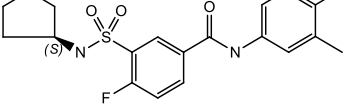
Сполука 231



3-Метил-3-оксетанаміну гідрохлорид (302,6 мг, 2,45 ммоль) і основу Хуніга (1,15 мл, 6,68 ммоль), що розчиняли в CH_2Cl_2 (2 мл), додавали до розчину метил-5-(хлорсульфоніл)-2-фууроату (Thermo Scientific, 500 мг, 2,23 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і одержаний залишок використовували як такий. Залишок розчиняли в THF (10 мл). LiOH (60,2 мг, 2,514 ммоль), розчинений в H_2O (1 мл), додавали до реакційної суміші, додавали MeOH (1 мл) і перемішували її протягом ночі при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді (25 мл). Додавали 1M HCl (2,5 мл), а потім додавали 2-MeTHF (50 мл). Водний шар видаляли, а органічний шар промивали за допомогою сольового розчину (50 мл). Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували і випарювали насухо з одержанням масла, яке використовували як таке на наступному етапі. Масло і HATU (573 мг, 1,51 ммоль) перемішували в CH_2Cl_2 (5 мл) і додавали 4-фтор-3-метиланілін (157,3 мг, 1,26 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,65 мл, 3,77 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску та залишок очищали на оксиді кремнію з використанням градієнта гептан - EtOAc з наступною препаративною HPLC (стаціонарна фаза: RP Vydac Denali C18-10 мкм, 200 г, 5 см), рухома фаза: 0,25 % розчин NH_4HCO_3 у воді, CH_3CN), необхідні фракції збирали, випарювали, розчиняли в MeOH і знову випарювали. Цю фракцію розтирали в MeOH (4 мл), фільтрували і сушили в печі з одержанням сполуки 231 (305 мг) у вигляді білої твердої речовини. Спосіб F, Rt: 0,89 хвилини, маса/заряд: 367,1 (M-H)⁺, точна маса: 368,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 2,24 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 4,21 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 4,61 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,26 (d, J=3,7 Гц, 1 H), 7,50 (d, J=3,7 Гц, 1 H), 7,51-7,57 (m, 1 H), 7,60 (dd, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

Сполуки 232-239 одержували шляхом повільного додавання аніліну до толуолового розчину,

що нагрівається зі зворотним холодильником, похідної 3-хлорсульфонілбензоїлхлориду з наступною реакцією з аміном у присутності основи, такої як NEt_3 або DIPEA, як описано вище.

	Структура	Анілін	Амін	Похідна 3-хлорсульфоніл бензоїлхлориду
232		4-фтор-3-метиланілін	3-метил-3-оксетанамін	2-хлор-5-(хлорсульфоніл) бензоїлхлорид
233		4-фтор-3-(трифторметил)анілін	3-метил-3-оксетанамін	2-хлор-5-(хлорсульфоніл) бензоїлхлорид
234		3,4-дифторанілін	3-метил-3-оксетанамін	2-хлор-5-(хлорсульфоніл) бензоїлхлорид
235		3-(дифторметил)-4-фторанілін	3-метил-3-оксетанамін	2-хлор-5-(хлорсульфоніл) бензоїлхлорид
236		4-фтор-3-метиланілін	(S)-3-амінотетрагідрофурантозилат	5-хлорсульфоніл-2-фтор бензоїлхлорид
237		4-фтор-3-метиланілін	(S)-3-амінотетрагідрофурантозилат	2-бром-5-хлорсульфоніл бензоїлхлорид
238		4-фтор-3-(трифторметил)анілін	3-метил-3-оксетанамін	5-хлорсульфоніл-2-метил бензоїлхлорид
239		4-фтор-3-метиланілін	(S)-тетрагідрофуран-3-аміну гідрохлорид	3-хлорсульфоніл-4-фтор бензоїлхлорид
Номер сполуки	Спосіб LC	Rt (хв.)	маса/заряд (M-H) ⁻	Точна маса
232	G	1,67	410,8	412,1
233	G	1,83	464,9	466,0
234	G	1,68	414,9	416,0
235	G	1,69	446,9	448,1
236	F	0,90	395,1	396,1
237	F	0,93	457,1	458,0
238	F	1,03	445,1	446,1
239	G	1,64	394,9	396,1

Номер сполуки	¹ H-ЯМР
232	¹ H ЯМР (360МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 10,67 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,96-7,88 (m, 2 H), 7,84-7,79 (m, 1 H), 7,62 (dd, J=2,6, 7,0 Гц, 1 H), 7,54-7,46 (m, 1 H), 7,15 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 4,56 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 4,17 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 2,24 (d, J=1,8 Гц, 3 H), 1,43 (s, 3 H)
233	¹ H ЯМР (360МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,44 (s, 3 H) 4,18 (d, J=6,6 Гц, 2 H) 4,57 (d, J=6,0 Гц, 2 H) 7,57 (t, J=9,9 Гц, 1 H) 7,85 (d, J=8,4 Гц, 1 H) 7,91-7,98 (m, 2 H) 8,02 (d, J=2,2 Гц, 1 H) 8,20 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 11,06 (s, 1H)
234	¹ H ЯМР (360 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,64 (s, 3 H) 4,37 (d, J=6,5 Гц, 2 H) 4,66 (d, J=6,5 Гц, 2 H) 5,74 (s, 1 H) 7,09-7,24 (m, 2 H) 7,59 (d, J=8,2 Гц, 1 H) 7,70 (ddd, J=11,8, 7,0, 2,4 Гц, 1 H) 7,88 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1 H) 8,19 (d, J=2,2 Гц, 1 H) 8,30 (s, 1 H)
235	¹ H ЯМР (360МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,44 (s, 3 H) 4,18 (d, J=6,2 Гц, 2 H) 4,57 (d, J=6,2 Гц, 2 H) 7,26 (t, J=54,2 Гц, 1 H) 7,36-7,46 (m, 1 H) 7,84 (d, J=8,4 Гц, 2 H) 7,91 (d, J=2,2 Гц, 1 H) 8,00 (d, J=2,2 Гц, 1 H) 8,03-8,10 (m, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 10,95 (s, 1 H)
236	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,57-1,70 (m, 1 H), 1,87-2,04 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,0 Гц, 3 H), 3,38 (m, 1 H), 3,54-3,81 (m, 4 H), 7,15 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,47-7,56 (m, 1 H), 7,57-7,72 (m, 2 H), 7,95-8,20 (ddd, J=8,6, 4,6, 2,4 Гц, 1 H), 8,06-8,19 (m, 2 H), 10,60 (s, 1 H)
237	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,60-1,70 (m, 1 H), 1,89-2,00 (m, 1 H), 2,24 (d, J=1,6 Гц, 3 H), 3,38 (dd, J=8,9, 4,4 Гц, 1 H), 3,55-3,62 (m, 1 H), 3,63-3,67 (m, 1 H), 3,68-3,72 (m, 1 H), 3,73-3,80 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,3 Гц, 1 H), 7,49 (ddd, J=8,9, 4,4, 2,8 Гц, 1 H), 7,63 (dd, J=6,9, 2,4 Гц, 1 H), 7,80 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1 H), 7,89 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 7,97 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 8,12 (br. s., 1 H), 10,63 (s, 1 H)
238	¹ H ЯМР (360МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,42 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 4,14 (d, J=6,2 Гц, 2 H) 4,56 (d, J=6,2 Гц, 2 H) 7,51-7,59 (m, 2 H) 7,84 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1 H) 7,89 (d, J=1,8 Гц, 1 H) 7,95-8,02 (m, 1 H) 8,24 (dd, J=6,6, 2,6 Гц, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 10,87 (s, 1 H)
239	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65-1,74 (m, 1 H), 1,90-2,00 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 3,41 (dd, J=8,9, 4,7 Гц, 1 H), 3,57-3,77 (m, 3 H), 3,83-3,91 (m, 1 H), 7,14 (dd, J=9,2 Гц, 1 H), 7,54-7,61 (m, 1 H), 7,61-7,69 (m, 2 H), 8,29 (ddd, J=8,5, 4,6, 2,3 Гц, 1 H), 8,40 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 8,44 (br. s., 1 H), 10,47 (s, 1 H)

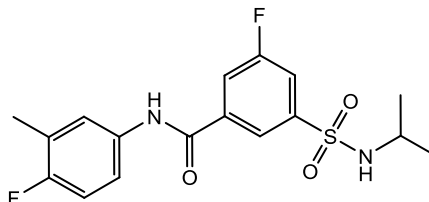
Диференційна сканувальна калориметрія від 30 до 300 °С при 10 °С/хвилина.

Сполука 232: пік при 169,6 °С.

5 Оптичне обертання

Сполука 236: $[\alpha]^{20}_D = -5,83$ (с 0,67 % вага/об'єм, MeOH).

Сполука 240



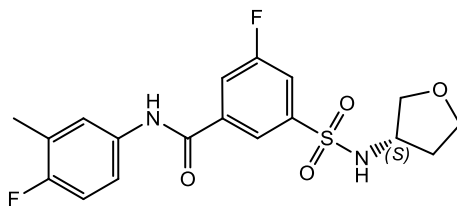
10 SOCl_2 (20,1 мл, 277,2 ммоль) повільно додавали у воду (125 мл), охолоджували до 5 °С, із підтриманням температури від 4 до 7 °С (додавання займало приблизно 1,5 години).

15 Потім розчин витримували при перемішуванні протягом ночі, при цьому температурі дозволяли повільно досягти кімнатної температури. Потім до розчину додавали хлорид міді(I) (76,6 мг, 0,774 ммоль) і охолоджували його до -10 °С (баня з сухим льодом/ацетоном) (з одержанням розчину А). В іншу колбу, охолоджену до 0 °С, по краплях додавали НСІ (37 % в H_2O , 65 мл) до 3-аміно-5-фторбензойної кислоти (10 г, 64,46 ммоль), витримували температуру нижче 20 °С. Цю завесь охолоджували до -10 °С (баня з сухим льодом/ацетоном) і дуже повільно до зависі додавали розчин нітриту натрію (4,803 г, 69,62 ммоль) в H_2O (20 мл) (1 крапля/5 секунд) із підтриманням температури нижче -5 °С.

Після додавання забезпечували нагрівання оранжевої суміші до -2°C протягом 5 хвилин, потім зворотно охолоджували до -15°C (розчин В). Потім порціями додавали розчин В (пластиковою піпеткою) до розчину А, охолоджували до -10°C . Після додавання (~30 хвилин) реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Одержану оранжеву тверду речовину фільтрували і промивали водою (2×25 мл) з одержанням 3-хлорсульфоніл-5-фторбензойної кислоти у вигляді оранжевої твердої речовини (сушили при 35°C in vacuo). Повільно додавали Et_3N (1,22 мл, 8,8 ммоль) до розчину 3-хлорсульфоніл-5-фторбензойної кислоти (525 мг, 2,2 ммоль) у сухому CH_2Cl_2 (10 мл). Потім ізопропіламін (198 мкл, 2,42 ммоль) по краплях додавали при кімнатній температурі до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Коричневу реакційну суміш розводили за допомогою CH_2Cl_2 і води. Додавали 1 н. HCl до рН 2. Шари розділяли та водний шар двічі екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Органічний шар сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували і випарювали з одержанням 3-фтор-5-(ізопропілсульфамойл)бензойної кислоти у вигляді оранжевої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. HATU (356,7 мг, 0,94 ммоль) додавали до розчину неочищеної 3-фтор-5-(ізопропілсульфамойл)бензойної кислоти (190 мг), 4-фтор-3-метиланіліну (78,3 мг, 0,625 ммоль) і N , N -діізопропілетиламіну (326,8 мкл, 1,88 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розводили за допомогою CH_2Cl_2 , промивали за допомогою 0,5 н. HCl , фільтрували на Extrelut NT3 і випарювали. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (Grace Resolv 12 g, елюент: CH_2Cl_2 :MeOH 100:0 - > 95:5) з одержанням сполуки 240 (136 мг) у вигляді білої твердої речовини, сушили при 50°C in vacuo.

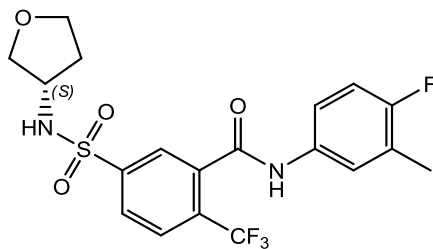
Спосіб G, Rt: 1,87 хвилини, маса/заряд: 366,9 (M-H)⁻, точна маса: 368,1. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 (d, J=6,2 Гц, 6 H) 2,25 (d, J=1,5 Гц, 3 H) 3,30-3,39 (m, 1H), 7,16 (t, J=9,3 Гц, 1 H) 7,55-7,62 (m, 1 H) 7,67 (dd, J=7,1, 2,4 Гц, 1H) 7,83 (dt, J=8,0, 1,9 Гц, 1 H) 7,88 (d, J=7,0 Гц, 1 H) 8,08 (dt, J=9,3, 1,7 Гц, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

Сполука 241



Сполуку 241 одержували подібно до того, як описано для сполуки 240, з використанням (S)-3-амінотетрагідрофурантозилату замість ізопропіламіну. Спосіб G, Rt: 1,70 хвилини, маса/заряд: 394,9 (M-H)⁻, точна маса: 396,1. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55-1,67 (m, 1 H) 1,93 (dq, J=12,8, 7,4 Гц, 1 H) 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3 H) 3,37 (dd, J=9,0, 4,2 Гц, 1 H) 3,55-3,75 (m, 3 H) 3,75-3,85 (m, 1 H) 7,16 (t, J=9,1 Гц, 1 H) 7,56-7,62 (m, 1 H) 7,67 (dd, J=7,3, 2,6 Гц, 1 H) 7,82-7,88 (m, 1 H) 8,08-8,13 (m, 1 H) 8,20-8,25 (m, 2 H) 10,53 (s, 1 H).

Сполука 242



Сполуку 237 (400 мг, 0,87 ммоль) розчиняли в суміші DMF (2,5 мл) і N -метилпіролідину (0,12 мл), що містить йодид міді(I) (45,43 мг, 0,24 ммоль) і метиловий ефір 2,2-дифтор-2-фторсульфонілоцтової кислоти (0,21 г, 1,09 ммоль).

Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали надлишок метилового ефіру 2,2-дифтор-2-фторсульфонілоцтової кислоти (0,21 г, 1,09 ммоль) та суміш перемішували при 60°C протягом 1 години. Суміш перемішували при 60°C протягом 18 годин. Насичений розчин хлориду амонію (10 мл) додавали до реакційної суміші. Потім її екстрагували з використанням EtOAc (3×15 мл). Об'єднані екстракти висушували за допомогою Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували in vacuo. Одержаний залишок очищали з використанням колонкової хроматографії на оксиді кремнію (градієнт елюювання: етилацетат: гептан від 0 до 100 %). Всі необхідні фракції об'єднували та концентрували при пониженому тиску, а потім сушили при 50°C в вакуумній печі протягом ночі з

одержанням сполуки 242 (314 мг) у вигляді білого порошку. Спосіб G, Rt: 1,73 хвилини, маса/заряд: 445,0 (M-H)⁺; точна маса: 446,1.

Біологічні приклади - активність проти HBV сполук формули (I)

Активність проти HBV вимірювали із застосуванням стабільно трансфікованої клітинної лінії, HepG2.2.15. Описано, що ця клітинна лінія секретує відносно постійні високі рівні віріонних частинок HBV, які, як було показано, спричиняють як гостру, так і хронічну інфекцію і захворювання у шимпанзе.

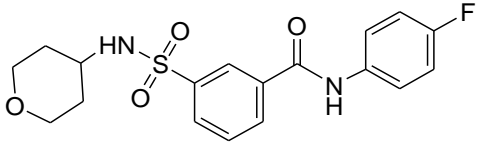
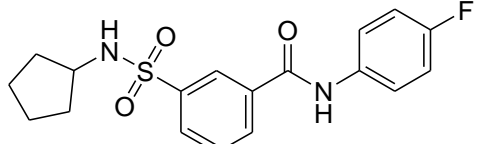
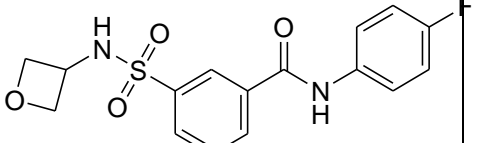
Для аналізу щодо протівірусної активності клітини обробляли двічі протягом трьох днів за допомогою серійно розведеної сполуки в 96-лункових планшетах в двох повторностях. Після 6 днів обробки протівірусну активність визначали шляхом кількісного підрахунку очищеної ДНК HBV із секретованих віріонів із застосуванням PCR в реальному часі та HBV-специфічного набору праймерів і зонда.

Цитотоксичність сполук тестували на клітинах HepG2 із застосуванням CellTiter-Blue, при такому ж часі інкубації та діапазоні доз, що і в аналізі з HepG2.2.15.

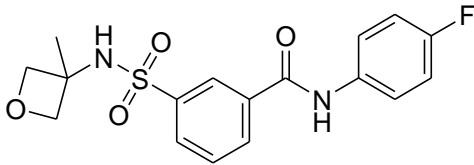
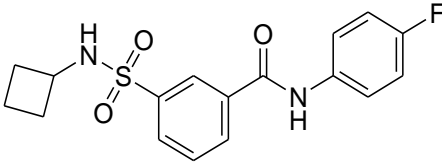
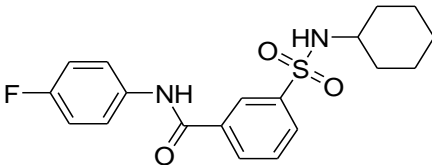
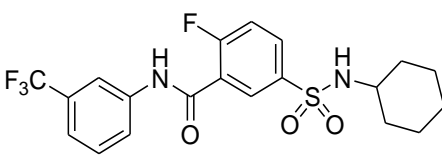
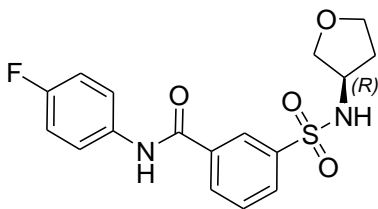
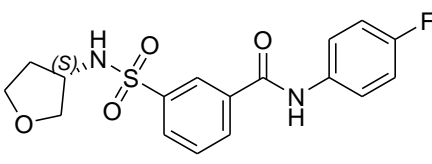
Активність проти HBV також вимірювали із застосуванням клітинної лінії HepG2.117, що стабільно індуктивно продукує HBV, клітинної лінії, яка забезпечує реплікацію HBV за відсутності доксицикліну (система Tet-off). Для аналізу щодо протівірусної активності індуквали реплікацію HBV з наступною обробкою за допомогою серійно розведеної сполуки в 96-лункових планшетах у двох повторностях. Після 3 днів обробки протівірусну активність визначали шляхом кількісного підрахунку внутрішньоклітинної ДНК HBV із застосуванням PCR в реальному часі і HBV-специфічного набору праймерів і зонда.

Цитотоксичність сполук тестували із застосуванням клітин HepG2, інкубованих протягом 4 днів в присутності сполук. Життєздатність клітин оцінювали з використанням аналізу з резазурином. Результати представлені в таблиці 1.

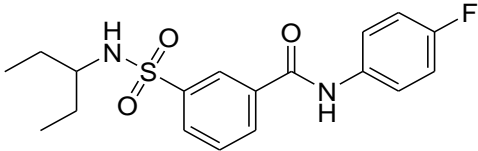
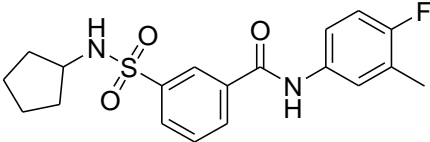
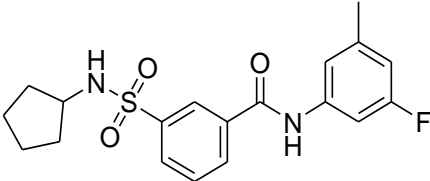
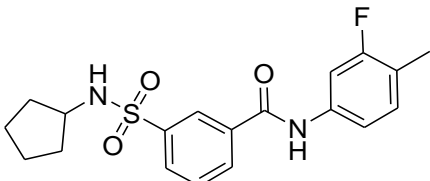
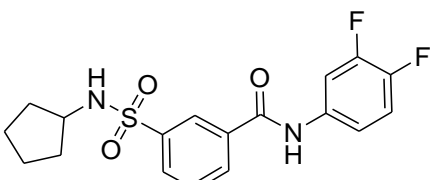
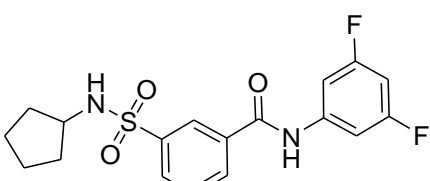
Таблиця 1

Структура	№ спол.	HepG2 2,15 EC50 (мкМ)	HepG2 6 днів CC50 (мкМ)	HepG2 117 EC50 (мкМ)	HepG2 4 дні CC50 (мкМ)
	1	0,93		1,67	>100
	2	0,47		0,56	32,7
	3	2,10		3,05	>100

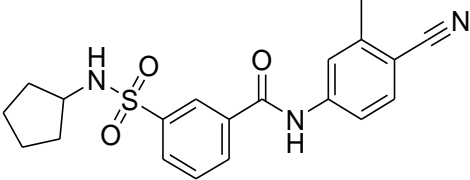
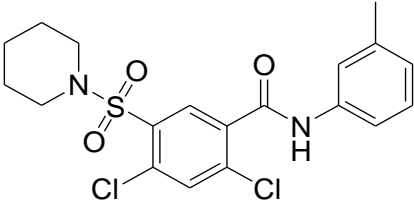
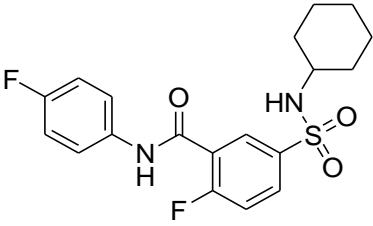
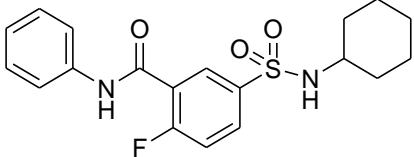
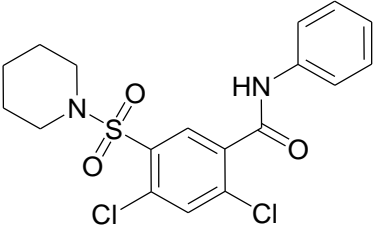
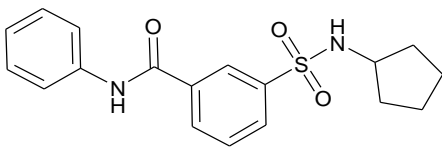
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	4	0,96		0,93	>100
	5	0,83		0,90	57,7
	6			0,58	>25
	7	0,66	-	0,56	11,4
	8	1,18		2,03	>100
	9	0,54		1,36	>100

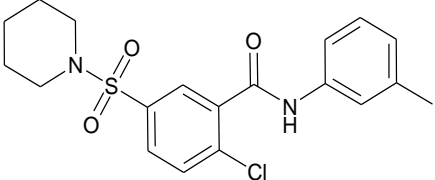
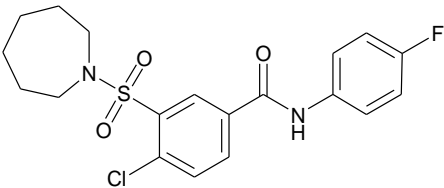
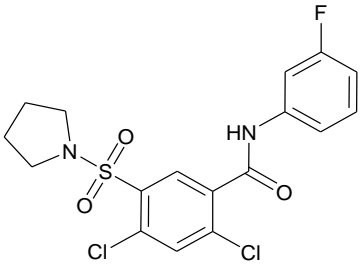
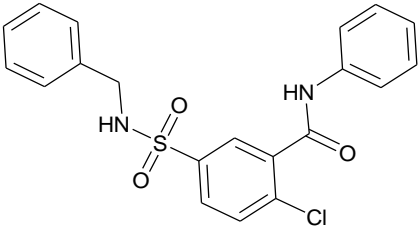
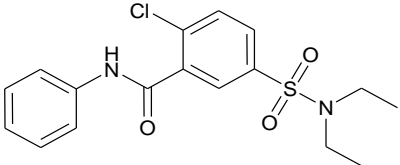
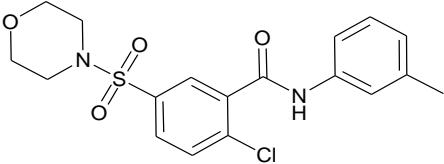
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	10	0,75		3,63	40,3
	11	0,10		0,42	19,6
	12	0,11		1,51	13,3
	13	1,99		15,31	13,8
	14	0,09		0,36	11,7
	15	0,28		0,78	10,1

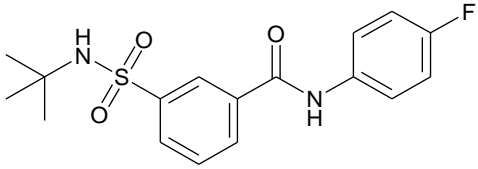
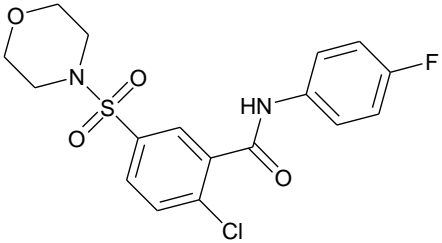
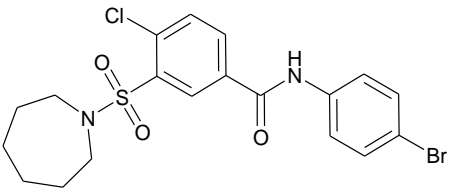
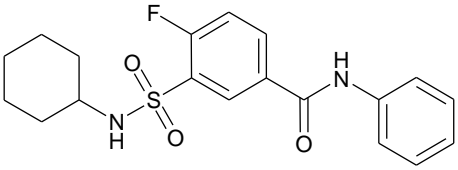
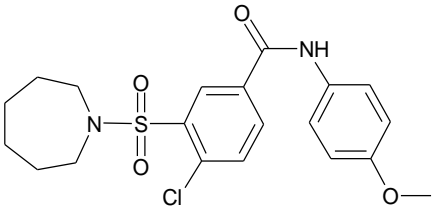
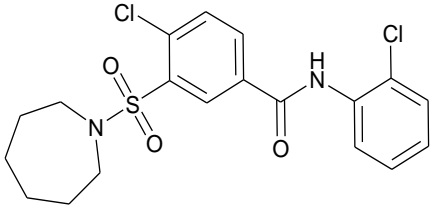
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	16	1,21		2,8	10,3
	17	0,56		2,65	>100
	18	0,78	51,6	1,30	>50
	19	0,66	42,5	0,60	>25
	20	0,50	>25	1,00	79,6
	21	0,60	27,2	0,76	41,1

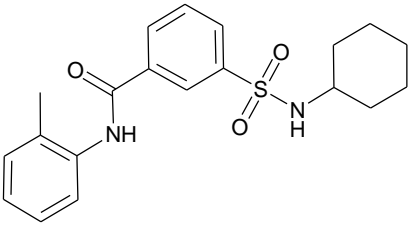
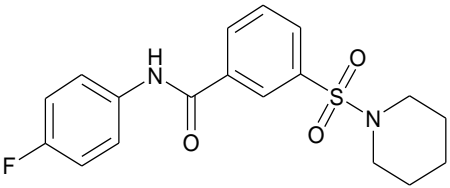
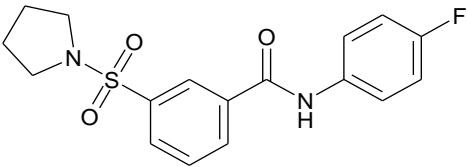
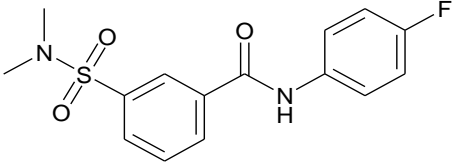
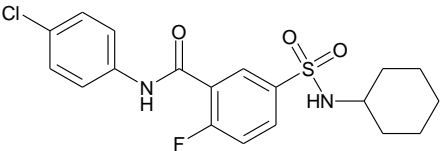
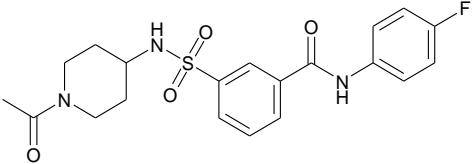
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	22	0,52	>25		
	23	0,66	17,0	1,30	19,6
	24	0,79	>25		
	25	0,80	>25	1,02	>6,25
	26	1,04	>25		
	27	1,13	>25		

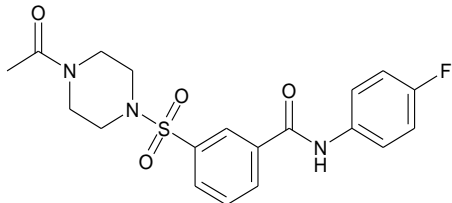
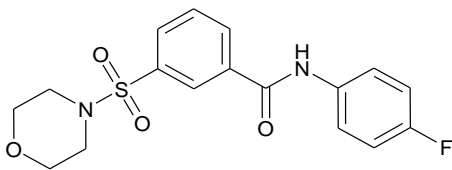
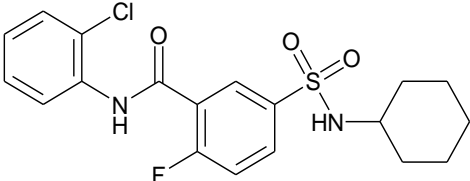
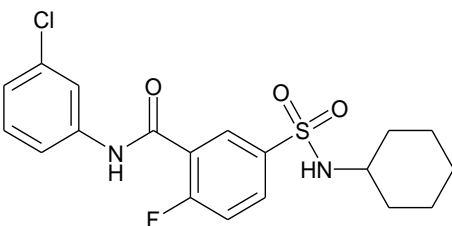
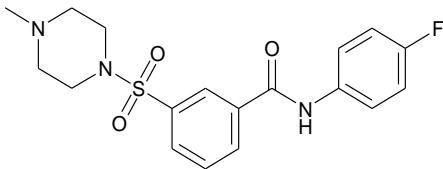
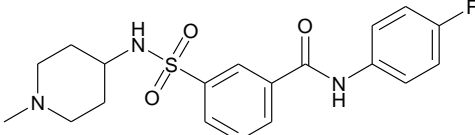
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	28	1,24		2,28	52,5
	29	1,39	>25		
	30	1,67	>25		
	31	2,23	16,4		
	32	2,59	9,9	4,58	>25
	33	3,56	>25		

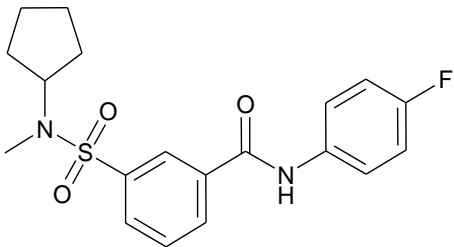
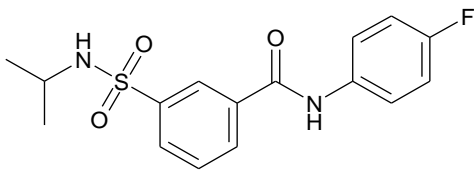
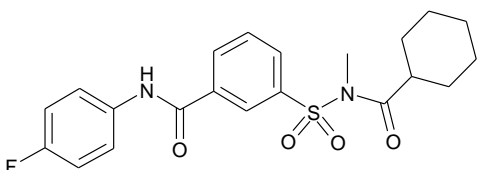
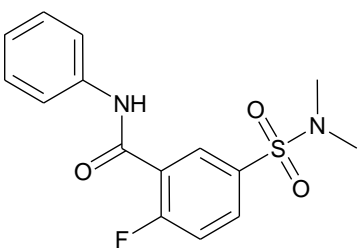
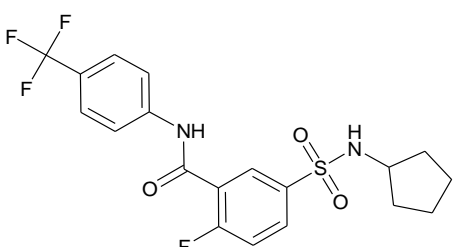
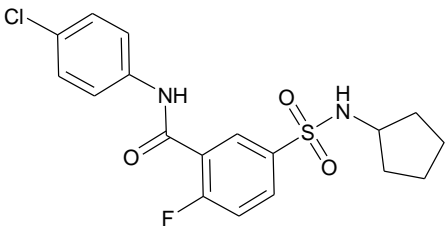
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	34	4,18	>25		
	35	4,50		2,70	70,4
	36	4,53		3,03	97,0
	37	5,02		2,99	>100
	38	<6,25	18,4	15,54	22,10
	39	6,77		4,68	>100

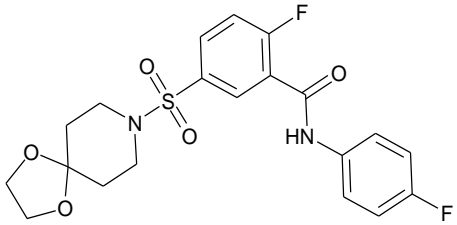
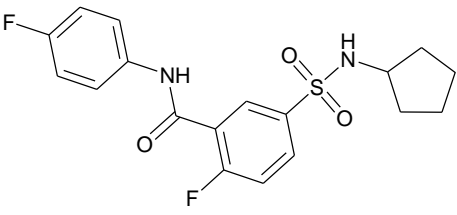
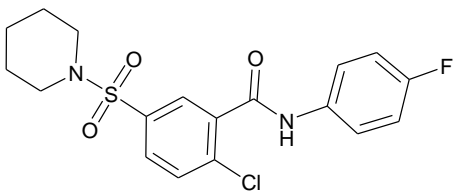
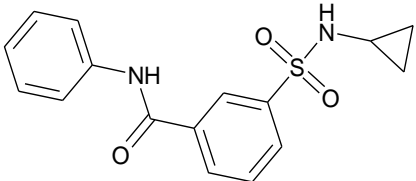
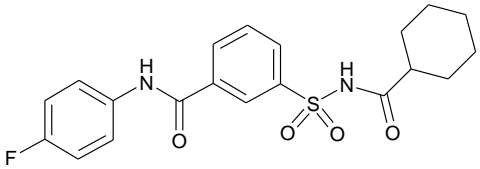
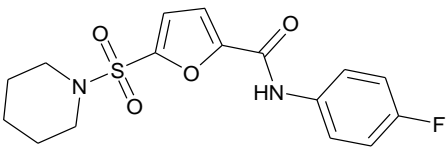
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	40	7,10		6,29	>100
	41	8,49	-	10,95	>100
	42	11,64	37,2	>25	
	43	15,13	36,3	>25	>25
	44	26,49		11,08	>100
	45	59,33		16,03	>100

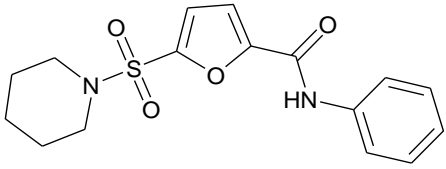
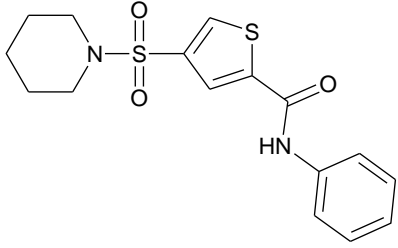
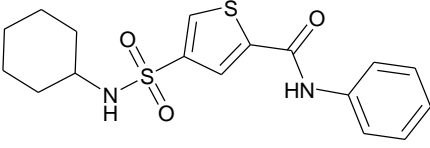
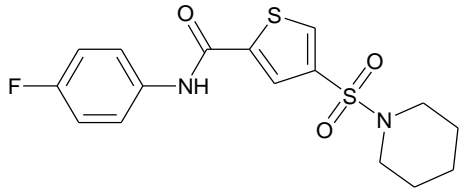
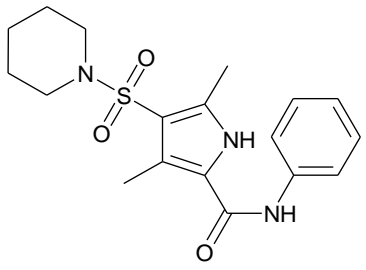
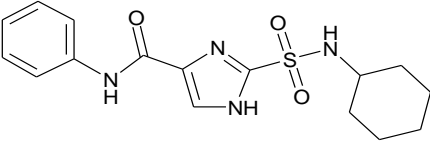
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	46	2,61		11,09	23,8
	47	0,74		0,96	57,5
	48	2,92		1,88	97,2
	49	13,4		9,15	>100
	50	45,9		15,80	11,3
	51	3,98		9,44	20,8

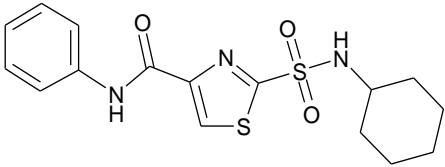
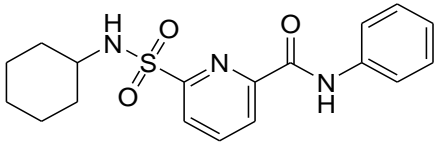
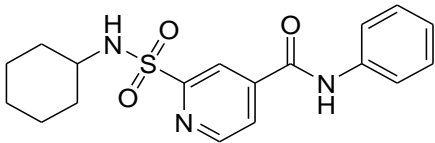
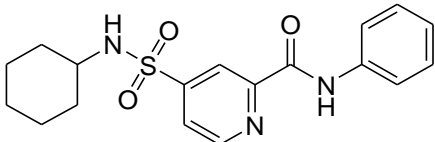
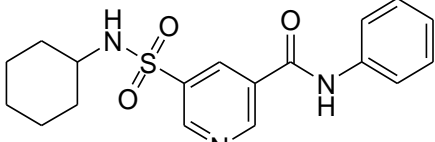
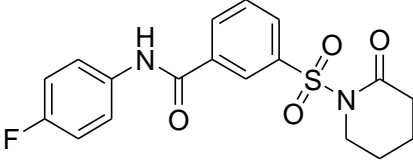
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	52	1,94		2,44	>50
	53	0,36		0,44	>50
	54	1,63		1,55	>50
	55	3,06		3,26	>100
	56	1,64		5,45	>100
	57	15,53		12,74	52,1

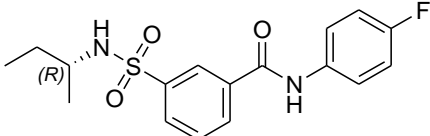
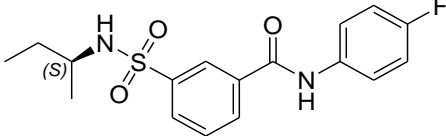
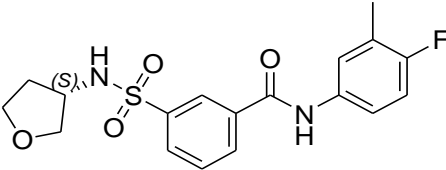
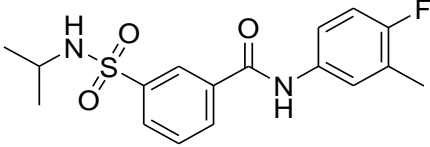
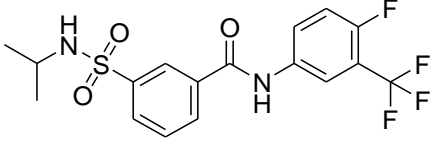
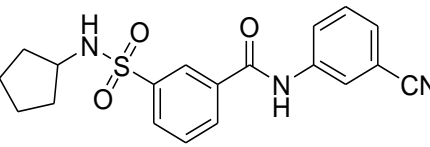
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	58	14,62		19,94	62,5
	59	12,79		19,27	46,7
	60	0,85		0,67	29,1
	61	7,07		15,44	35,7
	62	7,06		10,07	>50
	63	9,94		21,12	>100

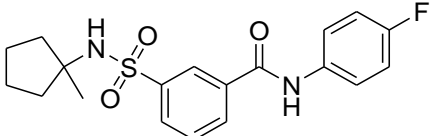
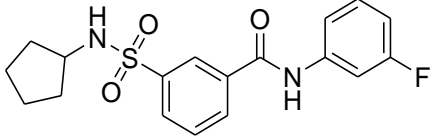
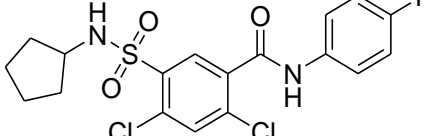
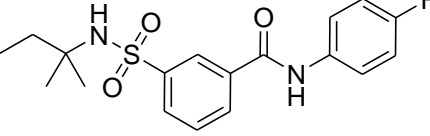
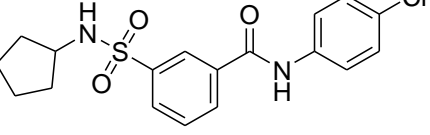
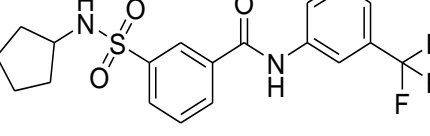
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	64			7,83	>25
	65	10,76		>25	35,3
	66	4,27		14,49	>100
	67	11,10		18,55	>100
	68	18,60		>25	68,0
	69	3,90		10,38	>25

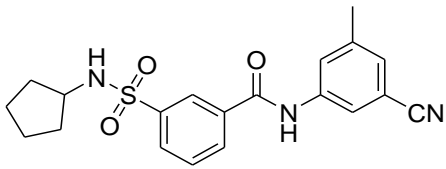
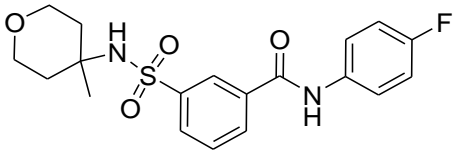
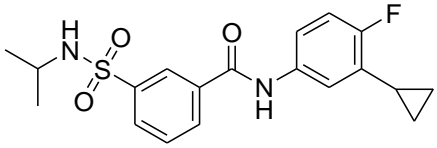
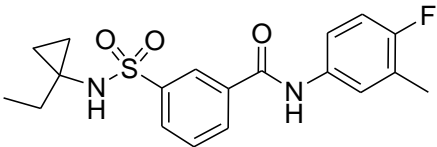
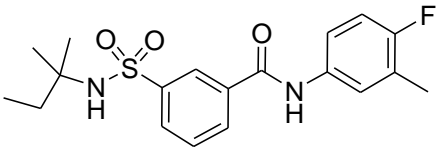
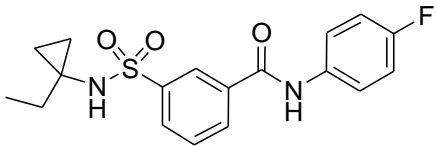
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	70	0,34		0,89	>25
	71	0,75		8,63	>25
	72	0,12		0,37	>25
	73	0,073		0,15	>25
	74	0,64		0,53	>25
	75	0,39		0,82	>25

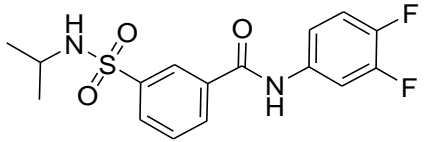
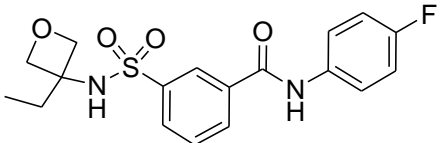
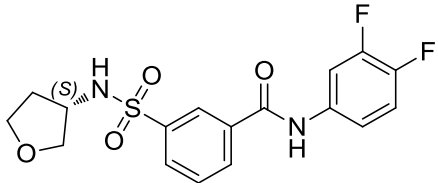
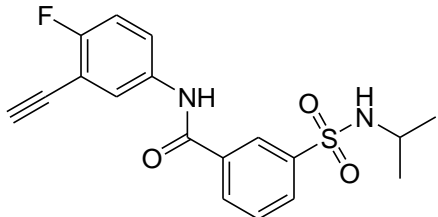
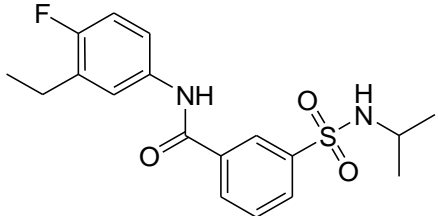
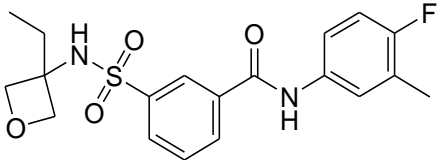
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	76	0,72		2,5	>25
	77	0,27		0,43	>25
	78	0,90		0,65	>25
	79	0,96		1,69	>25
	80	8,4		17,9	>25
	81	0,24		0,81	15,3

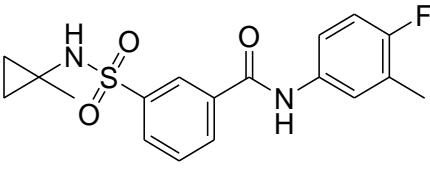
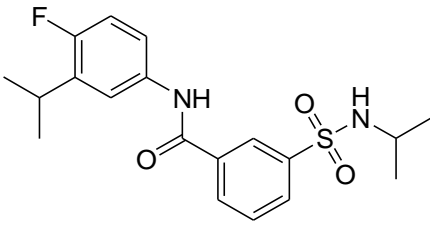
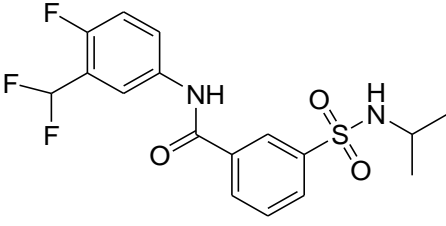
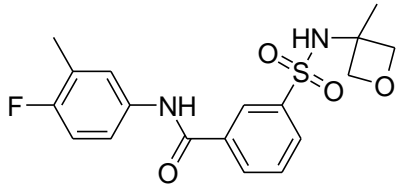
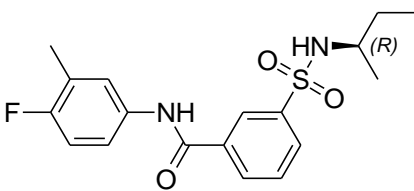
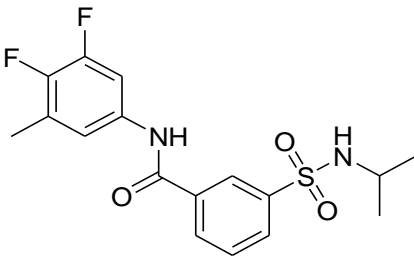
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	82	1,20		3,13	>25
	83	1,04		1,23	>25
	84	0,32		0,91	>25
	85	0,05		0,38	>25
	86	0,14		0,11	>25
	87	0,41		0,89	>25

Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	88	0,21		0,40	>25
	89	0,54		0,72	>25
	90	0,38		0,51	>25
	91	0,53		0,77	>25
	92	0,31		2,59	>25
	93	0,07		0,22	>25

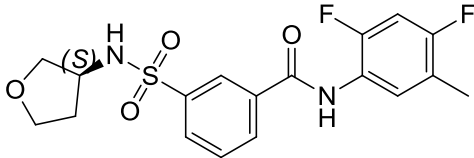
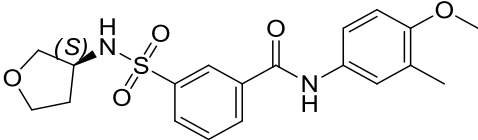
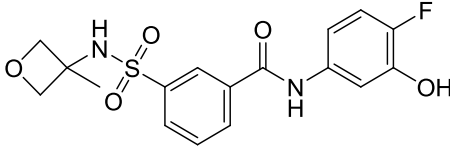
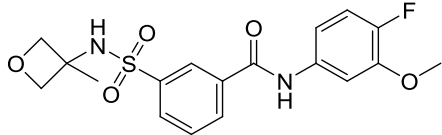
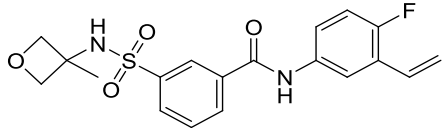
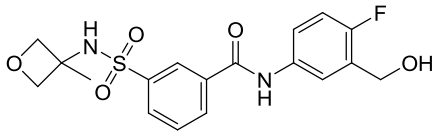
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	94	0,15		0,23	>25
	95	1,4		2,79	>25
	96	0,10		0,29	>25
	97	0,12		0,37	>25
	98	0,10		0,31	>25
	99	0,09		0,46	>25

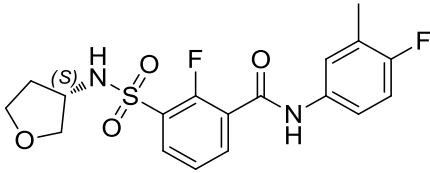
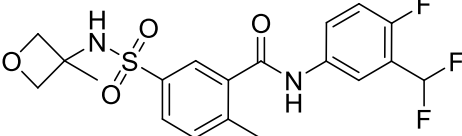
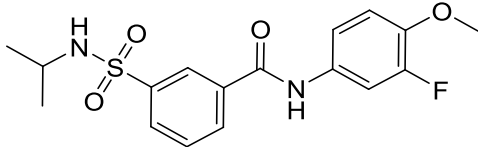
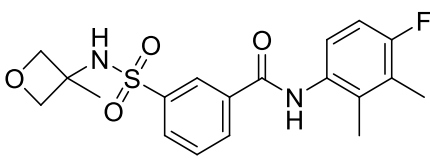
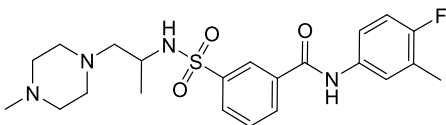
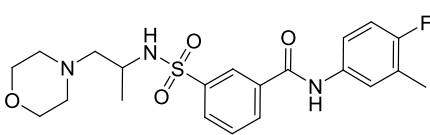
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	100	0,13		0,43	>25
	101	0,43		1,51	>25
	102	0,18		0,33	>25
	103	2,33		2,66	>25
	104	0,29		0,78	>25
	105	0,81		0,98	>25

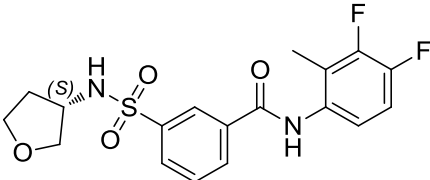
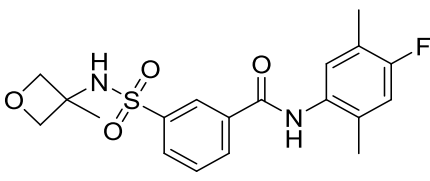
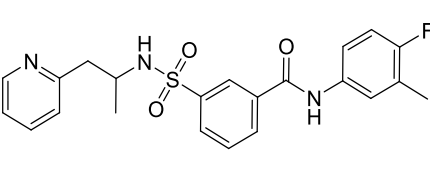
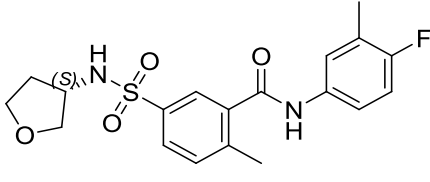
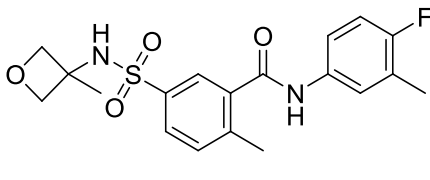
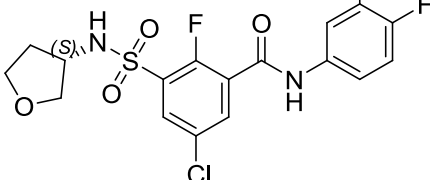
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	106	2,22		3,30	>25
	107	7,82		13,82	>25
	108	7,20		9,27	>25
	109	1,23		2,53	>25
	110	0,66		0,85	>25
	111	4,48		1,48	>25

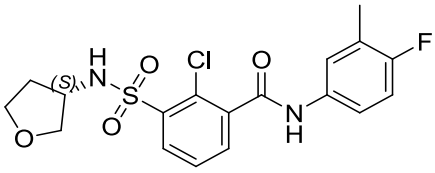
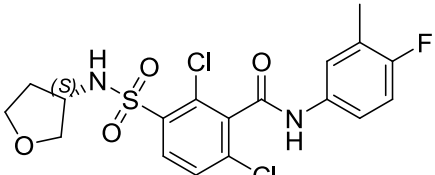
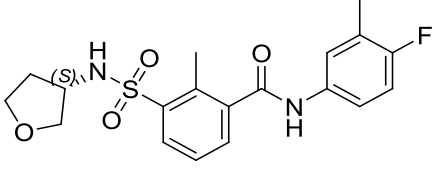
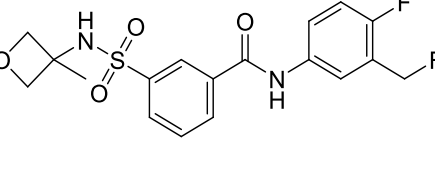
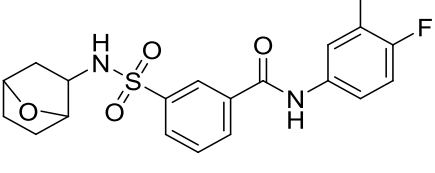
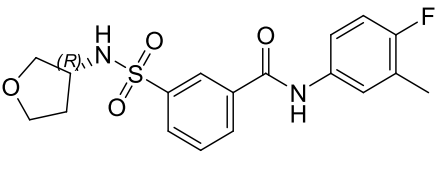
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	112	0,03		0,14	>25
	113	0,15		0,18	>25
	114	1,35		3,15	>25
	115	2,74		1,65	>25
	116	1,94		0,90	>25
	117	0,88		0,50	>25

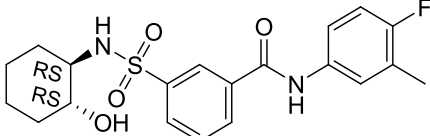
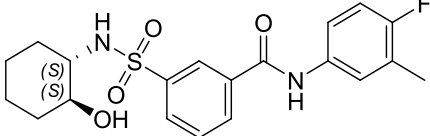
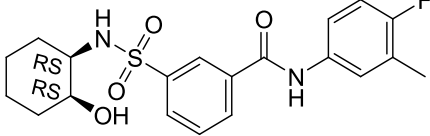
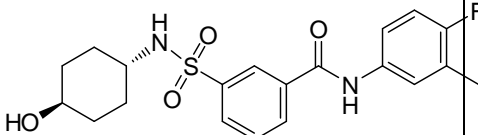
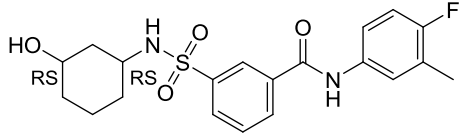
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	118	3,63		1,91	>25
	119	3,06		1,91	>25
	120	0,53		0,51	>25
	121	0,16		0,13	>25
	122	0,13		0,18	>25
	123	0,15		0,3	>25

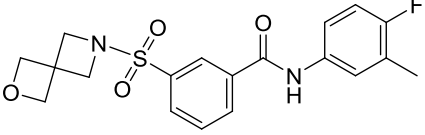
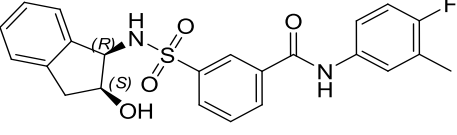
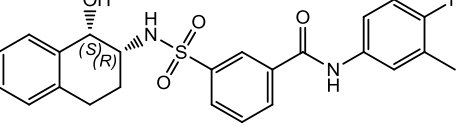
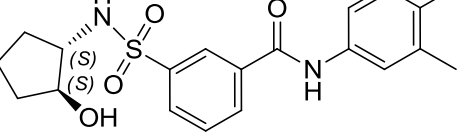
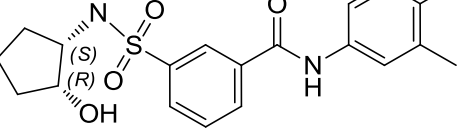
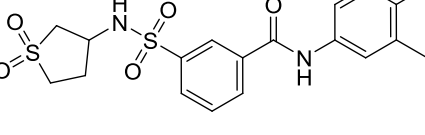
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	124	0,33		0,68	>25
	125	1,44		1,15	>25
	126	1,38		0,89	>25
	127	0,23		0,58	>25
	128	0,23		0,54	>25
	129	0,35		0,78	>25

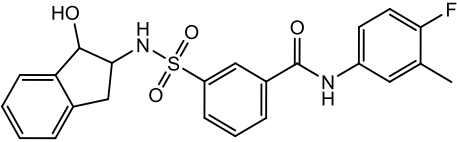
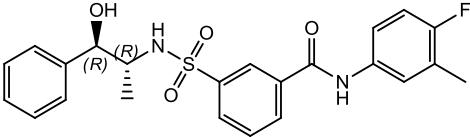
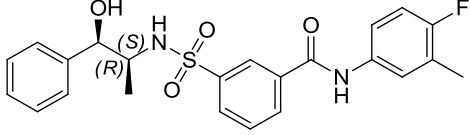
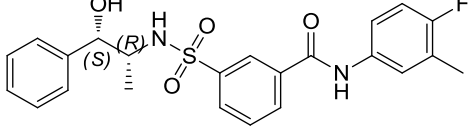
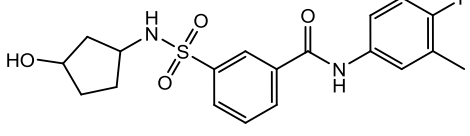
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	130	0,88		1,03	>25
	131	2,63		1,74	>25
	132	0,59		0,73	>25
	133	0,60		1,69	>25
	134	0,18		0,57	>25
	134a	0,66		0,72	
	134b	0,57		0,20	
	134c	0,49		0,38	
	134d	0,25		1,22	

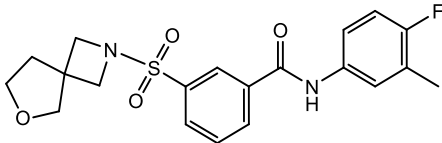
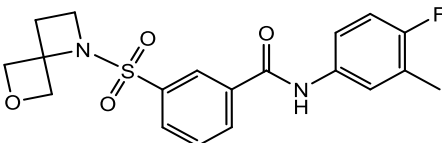
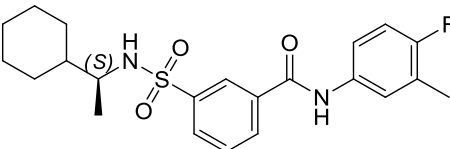
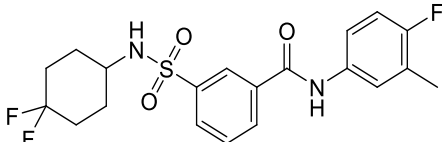
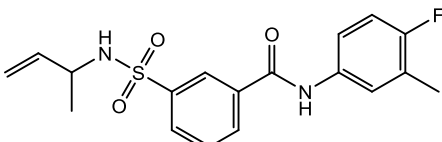
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	135	0,56		0,36	>25
	136	0,47		0,81	>25
	137	0,66		0,92	23,7
	138	1,28		2,27	>25
	139	1,00		1,75	>25
	140	1,10		1,12	>25

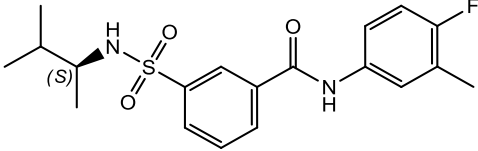
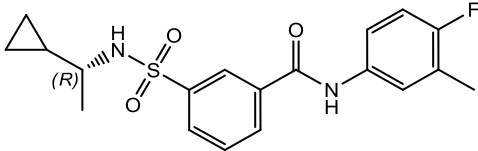
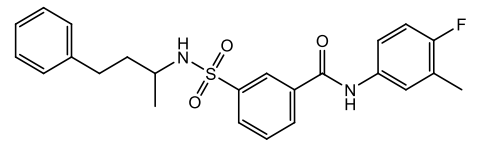
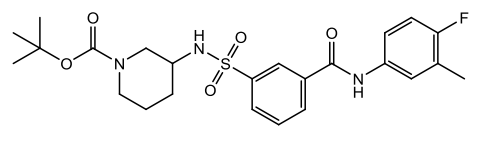
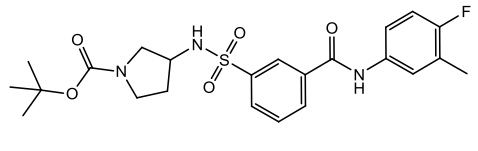
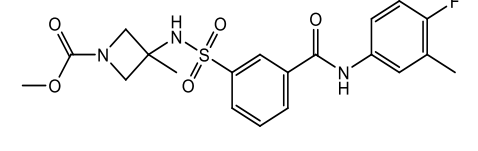
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	141	0,36		0,60	>25
	141a	0,70		1,65	>25
	141b	0,27		0,23	>25
	141c	0,17		0,29	>25
	141d	0,56		1,14	>25
	142	0,14		0,56	>25
	143	0,91		2,66	>25
	144	0,13		0,24	>25
	145	0,22		0,27	>25
	145a	0,14		0,21	>25

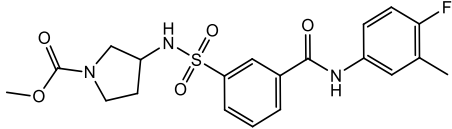
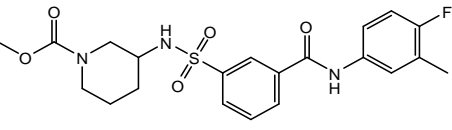
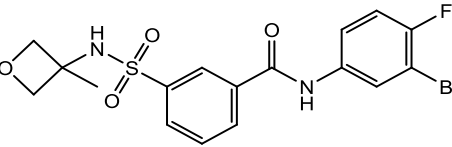
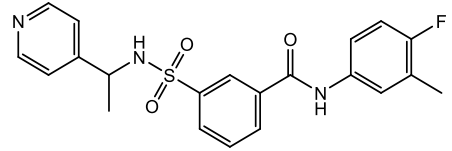
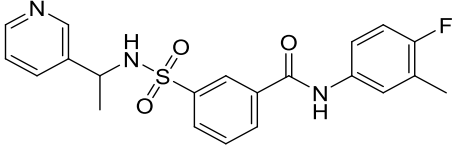
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	145b	0,44		0,58	>25
	145c	0,34		0,34	>25
	145d	0,40		0,64	>25
	146	0,45		0,42	>25
	147	0,26		0,15	>25
	148	0,90		3,11	18,2
	149	0,22		0,73	20,8
	150	0,10		0,73	>25

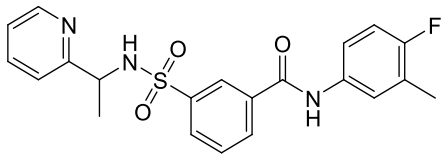
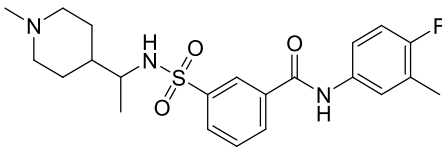
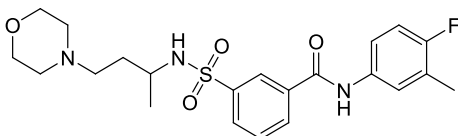
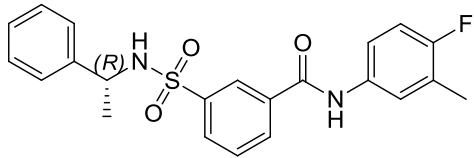
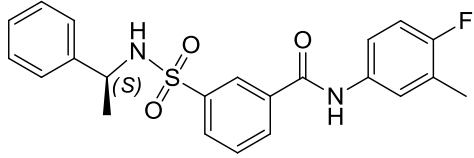
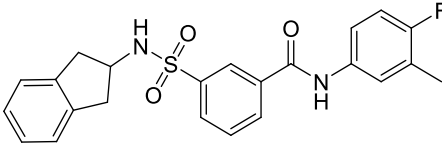
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	151	0,66		2,74	>25
	152	<0,1		0,57	>25
	153	0,22		0,25	>25
	155	0,36		0,81	>25
	156	0,19		0,21	>25
	157	0,13		0,23	>25

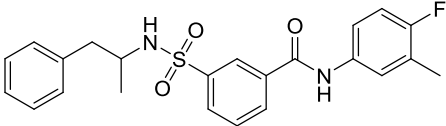
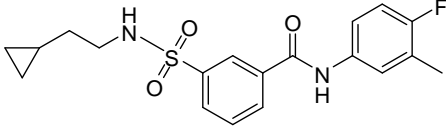
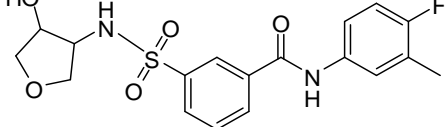
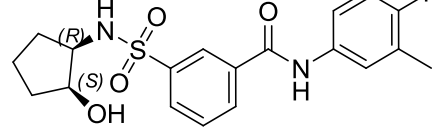
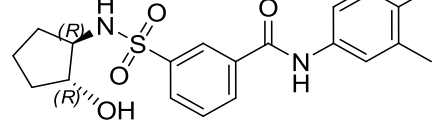
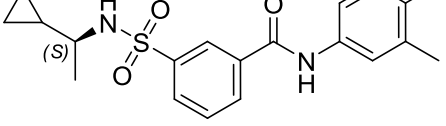
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	158	0,15		0,50	>25
	159	0,15		0,30	>25
	159a	0,17		0,86	
	159b	0,16		0,23	
	160	0,20		0,69	>25
	161	0,20		0,35	>25
	162	0,17		1,26	>25

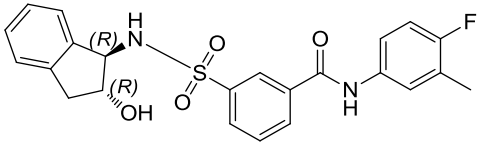
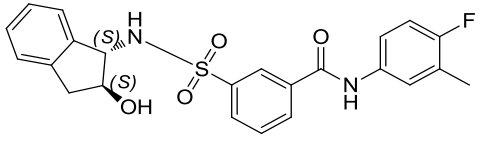
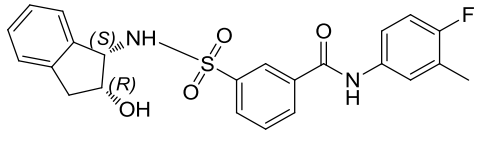
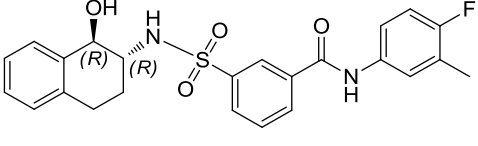
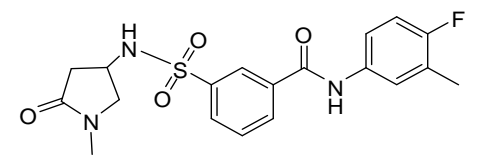
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	163	0,53		8,53	>25
	164	3,71		0,97	>25
	165	0,71		0,36	>25
	166	0,19		2,39	14,6
	167	0,62		9,84	>25
	168	0,27		0,37	11,8

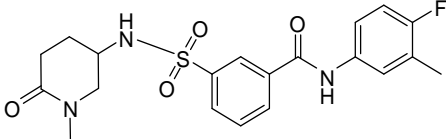
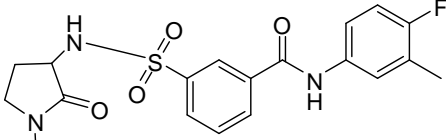
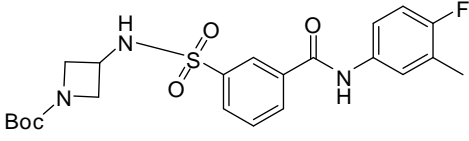
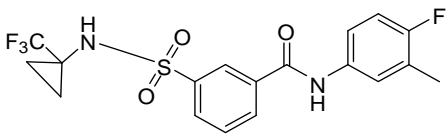
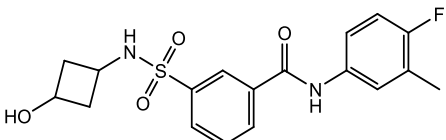
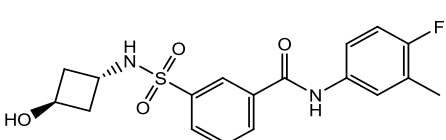
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	169	0,24		1,41	14,9
	170	0,26		0,45	>25
	171	0,79		4,39	>25
	172	0,26		0,61	>25
	173	0,37		0,36	>25
	174	0,47		2,84	>25

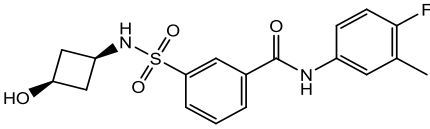
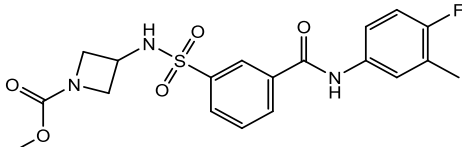
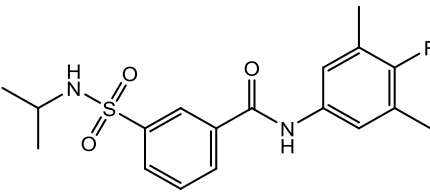
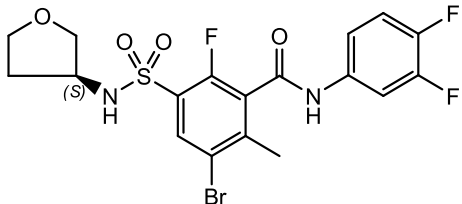
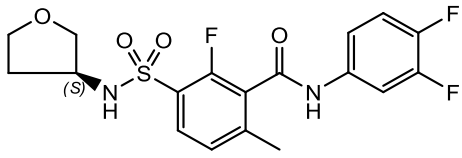
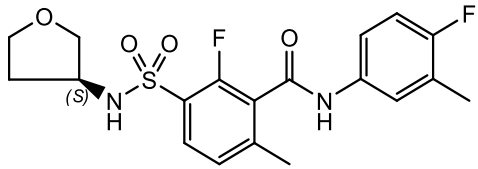
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	175	0,23		0,15	>25
	176	0,62		0,56	>25
	177	0,77		0,72	>25
	178	0,75		2,54	>25
	179	0,21		0,44	>25
	179a	0,38		0,25	>25
	179b	1,11		1,84	>25

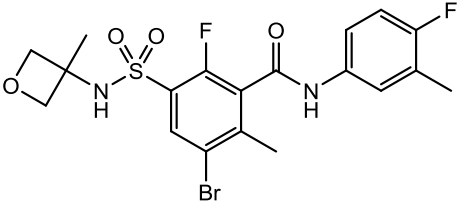
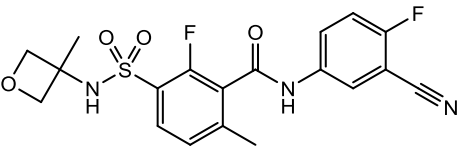
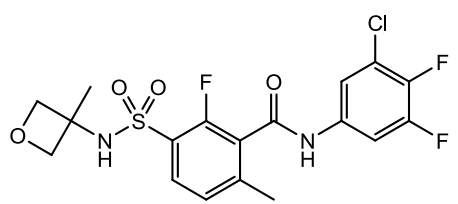
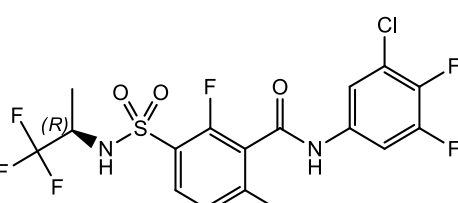
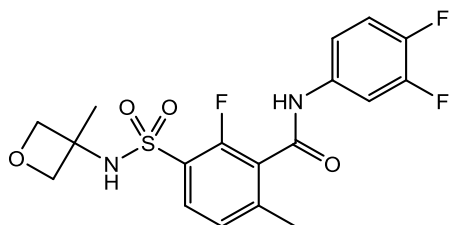
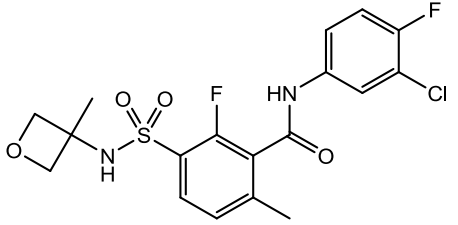
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	180	0,76		1,30	>25
	181	2,59		2,04	>25
	182	0,31		0,88	>25
	183	0,08		0,84	>25
	184	0,15		0,40	>25
	184a	0,31		0,77	>25

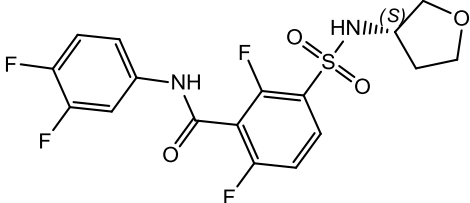
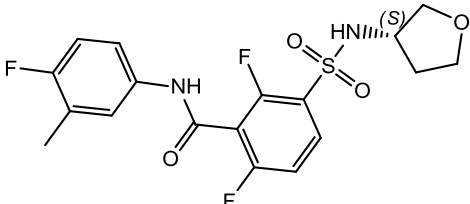
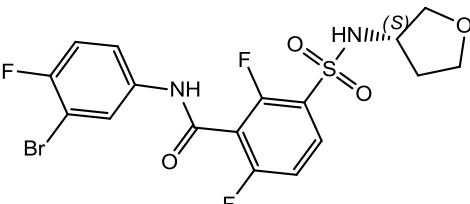
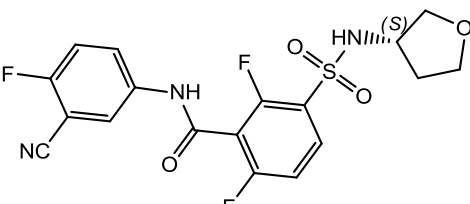
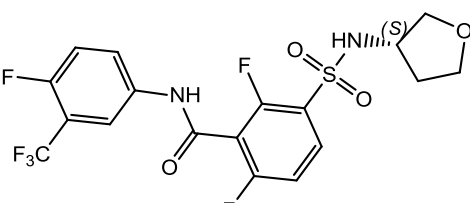
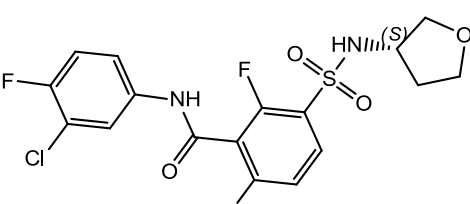
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	184b	0,30		0,33	>25
	185	0,22		0,62	>25
	186	0,20		1,34	>25
	187			0,95	>25
	188			0,24	>25
	189			0,35	>25

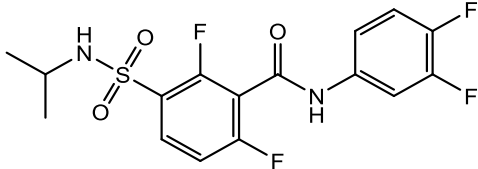
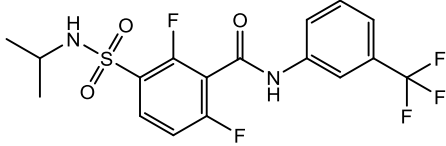
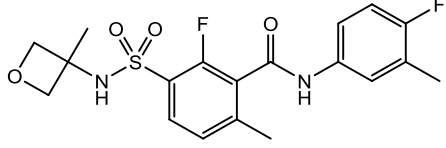
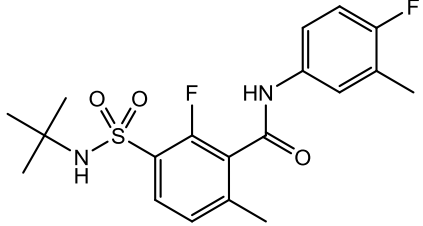
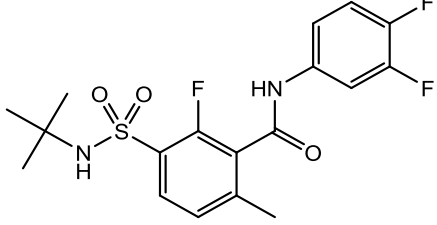
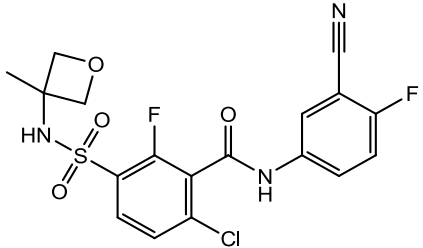
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	190			0,27	>25
	191	0,33		0,36	>25
	192			0,19	>25
	193			0,10	13,5
	194	0,38		0,31	>25
	195	0,27		0,18	>25

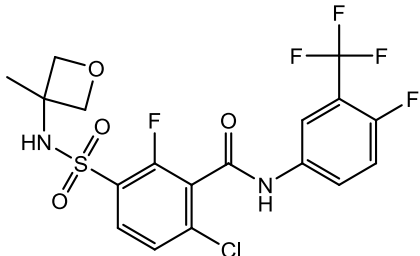
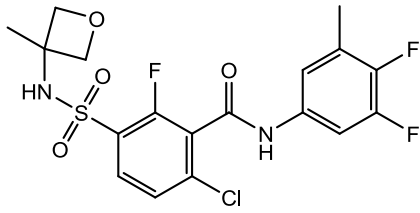
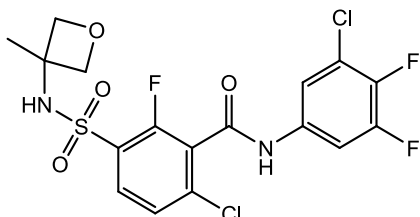
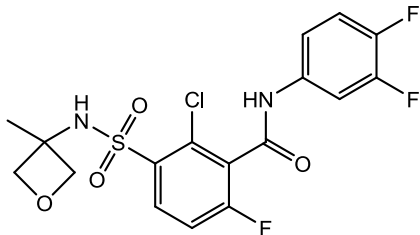
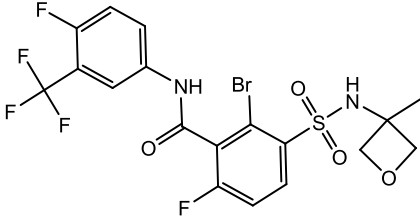
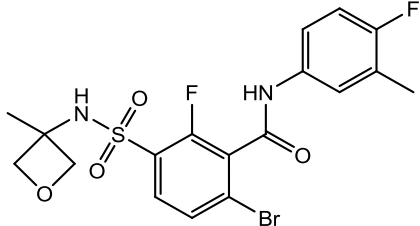
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	196	0,13		0,07	>25
	197			0,09	>25
	198			0,15	>25
	199			0,43	>25
	200			0,45	>25
	201	0,06		0,06	>25

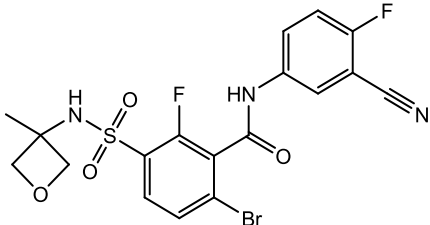
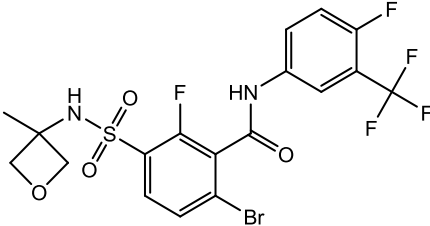
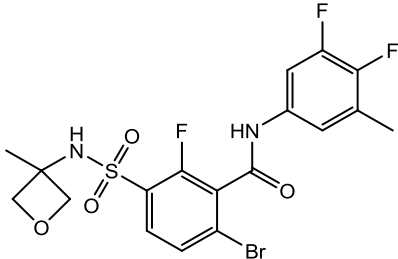
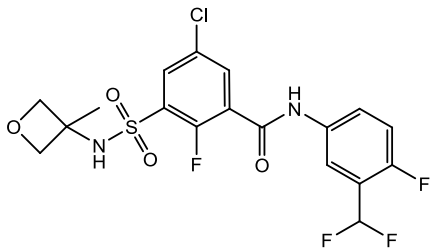
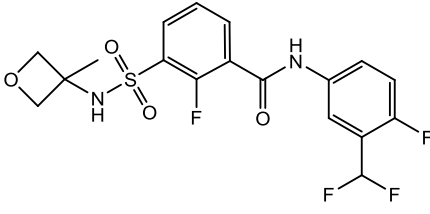
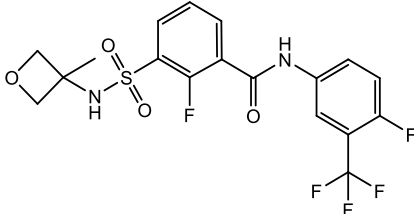
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	202			0,11	>25
	203			0,24	16,7
	204			0,09	>25
	205			0,35	>25
	206			0,64	>25
	207			>1	>25

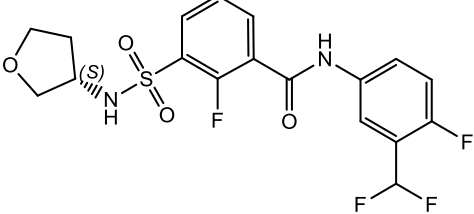
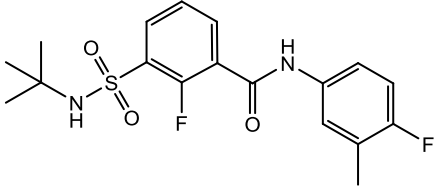
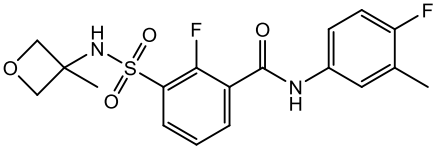
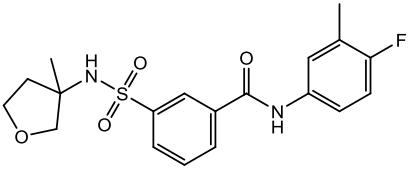
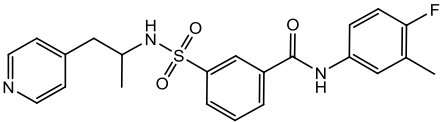
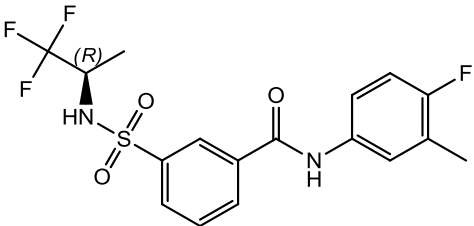
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	208			>1	>25
	209			0,15	>25
	210			0,46	>25
	211			0,65	>25
	212			7,3	>25
	213			0,28	>25

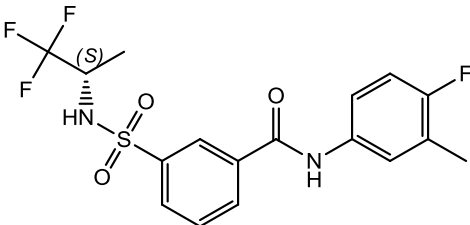
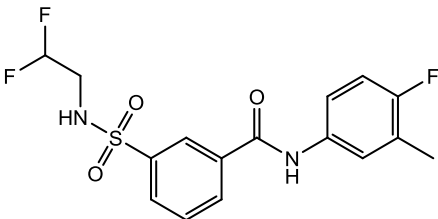
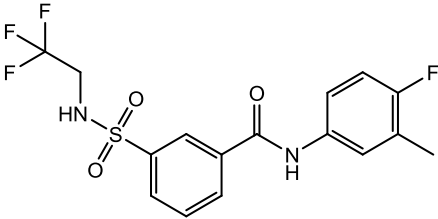
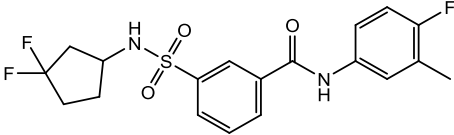
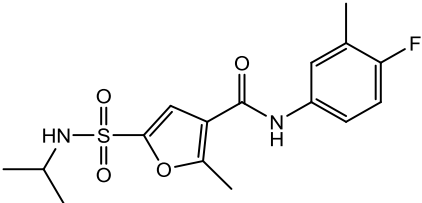
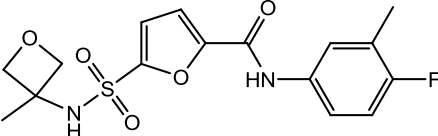
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	214			>1	>25
	215			>1	>25
	216			0,29	>25
	217	0,20		0,60	>25
	218	0,12		0,10	>25
	219			0,46	>25

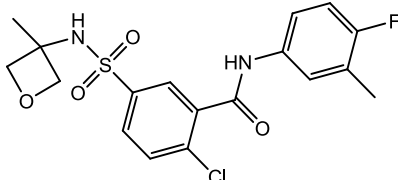
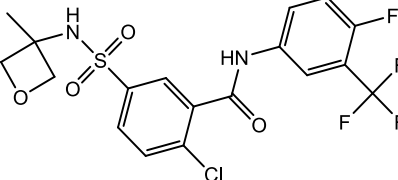
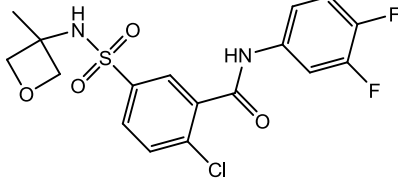
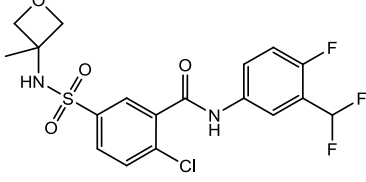
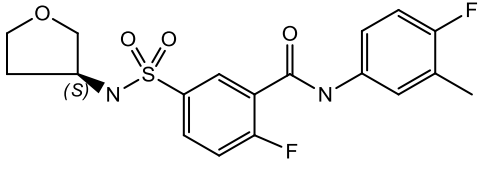
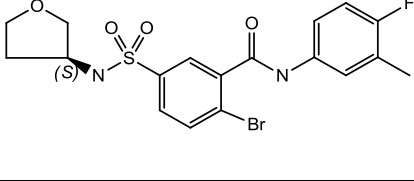
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	220	0,11		0,09	>25
	221			0,13	>25
	222	0,05		0,10	>25
	223			0,21	>25
	224	0,16		0,76	>25
	225	0,09		1,34	>25

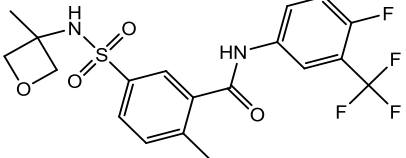
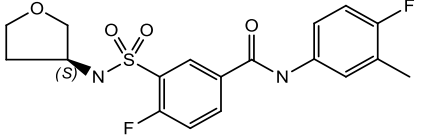
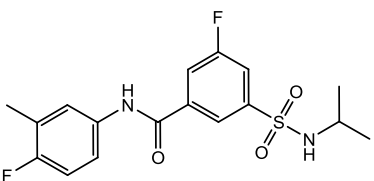
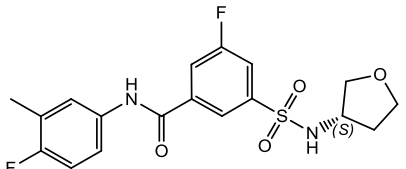
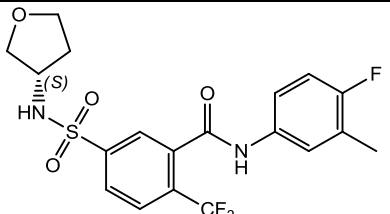
Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	226	0,27		1,9	>25
	227	0,16		0,71	>25
	228	0,17		1,19	>25
	229	0,20		0,49	>25
	230	0,73		1,52	>25
	231	0,21		0,32	>25

Таблиця 1

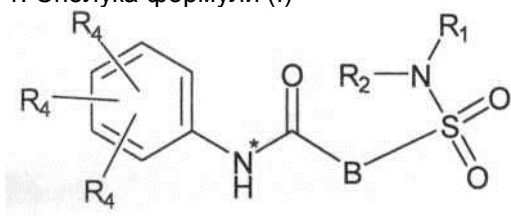
Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	232			0,31	>25
	233	>1		>1	>25
	234	0,72		0,34	>25
	235	0,83		0,33	>25
	236	0,48		1,58	>25
	237	0,43		0,13	>25

Таблиця 1

Структура	№ спол.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 днів CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дні CC50 (мкМ)
	238	0,61		0,50	>25
	239	0,48		0,53	>25
	240	0,40		2,86	>25
	241	0,38		1,79	>25
	242	1,91		1,80	>25

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



або її стереоізомерна, або таутомерна форма, де

В являє собою моноциклічне 5-6-членне ароматичне кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з O, S та N, при цьому таке 5-6-членне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, C₁-Сзалкілу, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

R₁ являє собою водень або C₁-C₃алкіл;

R₂ являє собою C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкеніл, C₁-C₆алкіл-R₅, C(=O)-R₅, CFH₂, CF₂H, CF₃, дигідроінденільний або тетрагідронафталенільний фрагмент, необов'язково заміщений OH, або 3-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з O, S та N, при цьому таке 3-7-членне насичене кільце, C₁-C₆алкіл-R₅ або C₁-C₆алкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

або R₁ та R₂ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 6-10-членне біциклічне або місткове кільце або 5-7-членне насичене кільце, при цьому такий фрагмент біциклічного, місткового або насиченого кільця необов'язково містить один або декілька додаткових гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з O, S та N, при цьому таке 5-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

R₄ вибраний з водню, галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкенілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, HC≡C або 3-5-членного насиченого кільця, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з O та N, при цьому такий C₁-C₄алкіл необов'язково заміщений OH, де один R₄ являє собою фтор, а інший R₄ вибраний з групи, що складається з C₁-C₃алкілу, C₁-C₃алкенілу, CHF₂ і циклопропілу;

R₅ являє собою C₁-C₆алкіл, CFH₂, CF₂H, CF₃, феніл, піридил або 3-7-членне насичене кільце, що необов'язково містить один або декілька гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з O, S та N, при цьому таке 3-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃;

або його фармацевтично прийнятна сіль або сольват,

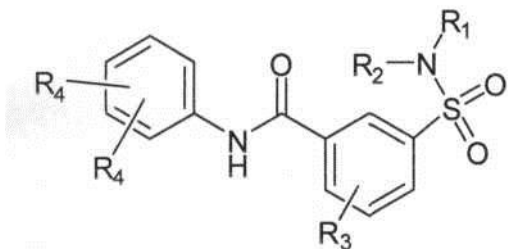
за умови, що сполука не являє собою N-(4-фтор-3-метилфеніл)-6-фтор-3-(піперидин-1-ілсульфоніл)бензамід або N-(3-фтор-4-метилфеніл)-6-фтор-3-(піперидин-1-ілсульфоніл)бензамід.

2. Сполука за п. 1, де один R₄ являє собою фтор, а другий R₄ вибраний з групи, яка складається з метилу або CHF₂, та де вказаний фтор знаходиться у пара-положенні, а вказаний метил або CHF₂ знаходиться у мета-положенні відносно азоту(*).

3. Сполука за п. 1 або 2, де R₂ являє собою 4-7-членне насичене кільце, що містить атом вуглецю та один або декілька атомів кисню, при цьому таке 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, C₁-C₄алкілокси, C₁-C₄алкілоксикарбонілу, C(=O)-C₁-C₃алкілу, C₁-C₄алкілу, OH, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R₁ являє собою феніл або тіофен, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, C₁-C₃алкілу, CN, CFH₂, CF₂H та CF₃.

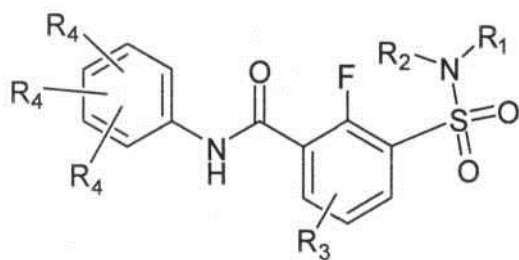
5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка представлена формулою (Ib):



, (Ib)

де R₁, R₂, R₄ визначені в будь-якому з попередніх пунктів та R₃ вибраний з групи, яка складається з водню, галогену, C₁-C₃алкілу, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів формули (Id):

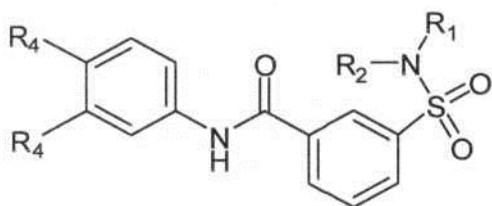


, (Id)

де R₁, R₂, R₄ визначені в будь-якому з попередніх пунктів та R₃ вибраний з групи, що включає водень, галоген, C₁-C₃алкіл, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃.

7. Сполука за п. 5 або 6, де R₃ являє собою водень.

5 8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів формули (Ic):



, (Ic)

де R₁, R₂, R₄ визначені в будь-якому з попередніх пунктів.

9. Застосування сполуки за будь-яким з попередніх пунктів у виготовленні ліків для попередження або лікування інфекції HBV.

10 10. Застосування за п. 9, де ліки містять інший засіб проти HBV, і ліки сформульовані для одночасного, роздільного або послідовного застосування.

11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-8 та фармацевтично прийнятний носій.

15 12. Продукт, що містить (а) сполуку формули I за будь-яким з пп. 1-8 та (b) другий засіб проти HBV, де продукт сформульований у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні інфекцій, які викликаються HBV.