

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201892113 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.03.29(22) Дата подачи заявки
2017.03.20

(51) Int. Cl. C07D 231/12 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 277/26 (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01)
C07D 285/12 (2006.01)

(54) АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ НИКОТИНОВЫХ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(31) 62/311,888; 62/369,778

(32) 2016.03.22; 2016.08.02

(33) US

(86) PCT/US2017/023127

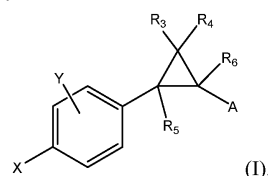
(87) WO 2017/165256 2017.09.28

(71) Заявитель:
МЕРК ШАРП ЭНД ДОУМ КОРП.
(US)

(72) Изобретатель:
Кроули Брендан М., Кэмпбелл Брайан
Т., Даффи Джозеф Л., Грешок Томас
Дж., Гуйадин Деодиал Г. (US), Харви
Эндрю Джон, Хафф Белинда С. (AU),
Ливитт Кеннет Дж., Рада Ванесса Л.,
Сандерс Джон М., Шайп Уильям Д.,
Суен Линда М., Белл Ян М. (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Угрюмов В.М. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые полезны в качестве модуляторов $\alpha 7$ nAChR, композициям, содержащим такие соединения, и применению таких соединений для предотвращения, лечения или уменьшения интенсивности симптомов заболевания, в частности расстройств центральной нервной системы, таких как когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и шизофрении, а также при L-DOPA-индуцированной дискинезии и воспалении.



A1

201892113

201892113

A1

АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ НИКОТИНОВЫХ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые полезны в качестве модуляторов $\alpha 7$ nAChR, композициям, содержащим такие соединения, и применению таких соединений для предотвращения, лечения или уменьшения интенсивности симптомов заболевания, в частности, расстройств центральной нервной системы, таких как когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и шизофрении.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

$\alpha 7$ nAChR представляет собой быстродействующий десенсибилизирующий лиганд-зависимый ионный канал с высокой проницаемостью для ионов Ca^{2+} . В человеческом мозге $\alpha 7$ nAChR высоко экспрессируются в коре и гиппокампе, областях, связанных с познанием, см., например, Breese *et al. J. Comp. Neurol.* (1997) 387:385-398. В нейронах $\alpha 7$ nAChR локализованы как в пресинаптической, так и в постсинаптической структурах, где активация рецептора может модулировать высвобождение нейротрансмиттера, возбуждение нейронов и внутриклеточную сигнализацию, см., например, Frazier *et al. J. Neurosci.* (1998) 18:1187-1195.

Когнитивные нарушения широко распространены при многих неврологических и психиатрических заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера (AD), шизофрению и болезнь Паркинсона, и дисфункция в холинергической сигнализации способствует когнитивным нарушениям при этих заболеваниях, см., например, Francis *et al. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1999) 66:137-147. Например, основной особенностью патогенеза при AD является потеря холинергических нейронов базальных ядер переднего мозга, тогда как усиление холинергической передачи путем ингибирования ацетилхолинэстеразы является стандартом лечения когнитивных расстройств при AD. Более конкретно, в отношении $\alpha 7$ nAChR недавно было продемонстрировано, что энцениклин, парциальный агонист $\alpha 7$ nAChR, улучшает когнитивные функции при болезни Альцгеймера, см., например, Moeblus H *et al.*, 67th Annual Meeting. *Am. Acad. Neurol.* (AAN) 2015, Abst P7.100. Данные, свидетельствующие о роли $\alpha 7$ nAChR в этиологии шизофрении, взяты из

исследований, демонстрирующих снижение экспрессии нейрональных $\alpha 7$ nAChR в мозге пациентов с шизофренией, и наблюдения, что больные шизофренией много курят, что считается формой самолечения. Кроме того, варианты в промоторной области гена, кодирующего $\alpha 7$ nAChR, CHRNA7, который влияет на экспрессию белка $\alpha 7$ nAChR, связаны с симптомами шизофрении, см., например, Sinkus *et al. Neuropsychopharmacology* (2015) 96:274-288. Более того, растущее число доказательств из клинических исследований показало, что активация $\alpha 7$ nAChR агонистами может оказывать благотворное влияние на когнитивные функции, см., например, Keefe *et al. Neuropsychopharmacology* (2015) 40:3053-3060 и Bertrand *et al. Pharmacology Reviews* (2015) 67:1025-1073. Следовательно, нацеливание на $\alpha 7$ nAChR представляет собой терапевтическую стратегию для лечения когнитивных нарушений, связанных с различными когнитивными расстройствами.

Болезнь Паркинсона (PD) представляет собой нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующими нарушениями двигательной функции, такими как тремор, брадикинезия, ригидность и нарушенный постуральный рефлекс. Основным патологическим признаком, связанным с этим заболеванием, является дегенерация дофаминергических нейронов черного вещества, приводящая к потере дофаминергического тонуса в полосатом теле. L-DOPA представляет собой современный стандарт лечения моторных симптомов при PD. Однако длительное лечение L-DOPA у пациентов с PD также вызывает дискинезию, побочный эффект L-DOPA-терапии.

Новые экспериментальные данные указывают на то, что активация $\alpha 7$ nAChR резко уменьшает дискинезию в ходе нескольких исследований на животных, см., например, Zhang *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2014) 351:25-32. Кроме того, растущее число фактов свидетельствует о том, что предшествующий курс лечения агонистами $\alpha 7$ nAChR может защищать от нейродегенерации нигростриатных нейронов, предполагая, что активация $\alpha 7$ может также иметь модифицирующие способности по отношению к болезни, см., например, Suzuki *et al. J. Neurosci. Res.* (2013) 91:462-471. В целом, $\alpha 7$ nAChR является привлекательной целью как для устранения развития заболевания, так и для лечения дискинезии.

Кроме его экспрессии в центральной нервной системе $\alpha 7$ nAChR широко экспрессируется в периферических иммунных клетках, включая макрофаги, моноциты, дендритные клетки и В и Т-клетки, см., например, Rosas-Ballina *et al. Science* (2011) 334:98-101. Активация периферических $\alpha 7$ nAChR имеет решающее значение для ингибирования высвобождения провоспалительных цитокинов через холинергический противовоспалительный путь, см.,

например, Wang *et al. Nature* (2003) 421:384-388. Следовательно, $\alpha 7$ nAChR является потенциальной мишенью при некоторых воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и атеросклероз, см., например, WJ de Jonge *et al. British J. Pharmacol.* (2007) 151:915-929.

На протяжении последних лет $\alpha 7$ -селективные позитивные аллостерические модуляторы (РАМ) были предложены в качестве терапевтического подхода к лечению когнитивных нарушений при AD, PD и шизофрении, а также вызванной L-DOPA дискинезии и воспалении. В отличие от агонистов $\alpha 7$, которые активируют канал независимо от эндогенного агониста, РАМ повышают активность эндогенного агониста, не нарушая временную и пространственную целостность нейротрансмиссии. Существует два класса РАМ $\alpha 7$, тип I и тип II, которые отличаются в зависимости от функциональных свойств модулирования. РАМ I типа (например, NS1738, см., например, Timmermann *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2007) 323:294-307), преимущественно влияют на пиковый ток, практически не влияя на десенситизацию рецептора, тогда как РАМ II типа (например, PNU120596, см., например, Hurst *et al. J. Neurosci.* (2005) 25:4396-4405) заметно замедляют десенситизацию рецептора. Кроме того, РАМ $\alpha 7$ nAChR могут иметь улучшенную селективность по сравнению с целевыми мишенями канала, предположительно посредством связывания с неконсервативными областями рецептора.

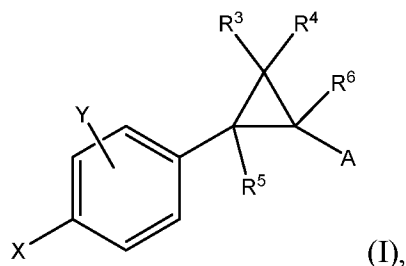
Настоящее изобретение относится к новому классу соединений, которые проявляют позитивную аллостерическую модуляцию $\alpha 7$ nAChR.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы I и их фармацевтически приемлемым солям. Эти соединения могут быть полезными либо в виде соединений, либо в виде их фармацевтически приемлемых солей (при необходимости) при модуляции $\alpha 7$ nAChR, профилактике, лечении или уменьшении интенсивности заболевания, особенно при расстройствах центральной нервной системы, таких как когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и шизофрении, и/или в качестве ингредиентов фармацевтической композиции. В качестве ингредиентов фармацевтической композиции эти соединения и их соли могут быть основным активным терапевтическим агентом и, при необходимости, могут быть объединены с другими терапевтическими агентами, включая, но не ограничиваясь ими, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты

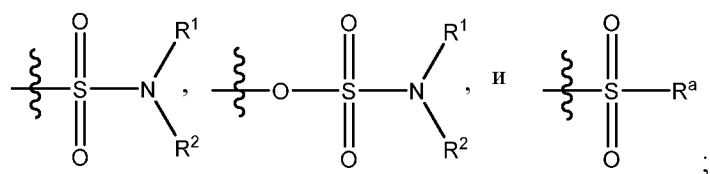
NMDA-рецепторов, ингибиторы бета-секретазы, агонисты M4 mAChR или PAM, антагонисты mGluR2 или NAM или PAM, антагонисты 5-HT₆ рецепторов, антагонисты H₃-гистаминовых рецепторов, ингибиторы PDE4, ингибиторы PDE9, ингибиторы HDAC6, антипсихотики, ингибиторы MAO-B и леводопу.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X выбран из



Y выбран из от 1 до 4 заместителей, каждый из которых независимо выбран из H, (C₁-C₄)алкила, галогена и OH, где указанный алкил необязательно замещен одним или более галогеном или OH;

A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое замещено от 1 до 3 R группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, оксо, NR⁷R⁸, CN, алкокси, галогена, аминоалкила, гидроксиалкила, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкокси, аминоалкил, гидроксиалкил, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C=O)NR⁷R⁸, (C=O)OR⁷, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно независимо замещены одним или более галогеном, CF₃, OH и оксо;

R¹ представляет собой H или (C₁-C₄)алкил;

R² представляет собой H или (C₁-C₄)алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или (C_1-C_4) алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

R^4 представляет собой H, галоген или (C_1-C_4) алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

или, R^3 и R^4 необязательно могут объединяться с образованием циклопропильного, циклобутильного, цикlopентильного или циклогексильного кольца, где указанное кольцо может быть необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, галогена или (C_1-C_4) алкила;

R^5 представляет собой H или (C_1-C_4) алкил;

R^6 представляет собой H или (C_1-C_4) алкил;

R^7 представляет собой H или (C_1-C_4) алкил;

R^8 представляет собой H или (C_1-C_4) алкил; и

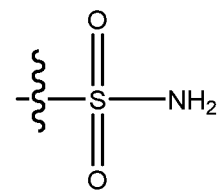
R^a представляет собой H или (C_1-C_4) алкил.

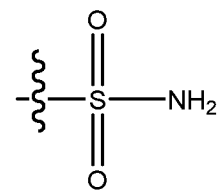
Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, и способы получения таких фармацевтических композиций. Настоящее изобретение дополнительно включает способы предотвращения, лечения или уменьшения интенсивности когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией.

Другие варианты осуществления, аспекты и отличительные признаки настоящего изобретения либо описаны далее, либо будут очевидны из последующего описания, примеров и прилагаемой формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

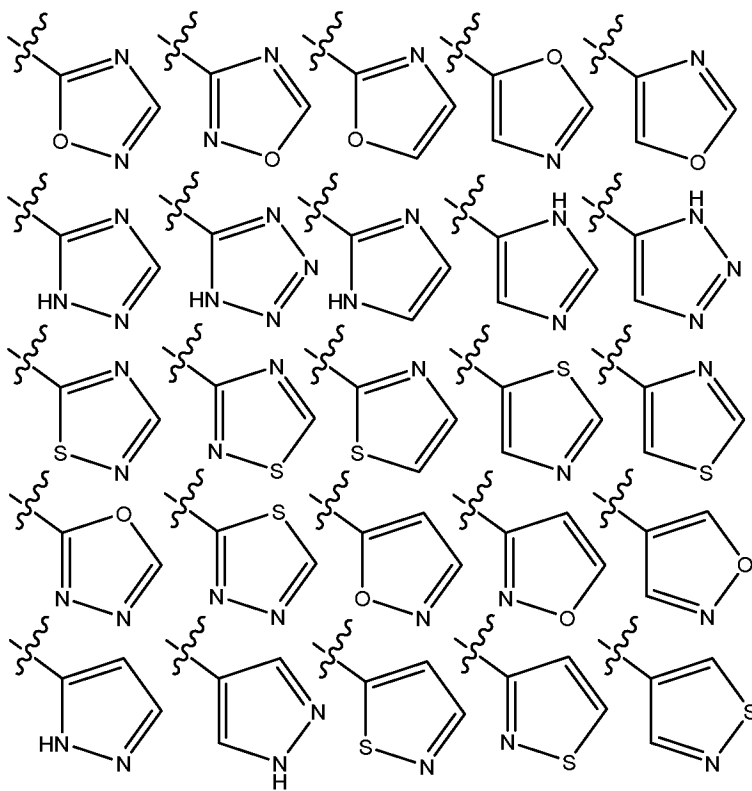
Настоящее изобретение включает соединения вышеуказанной формулы I и их фармацевтически приемлемые соли. Соединения формулы I представляют собой позитивные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ nAChR.



В первом варианте осуществления изобретения X представляет собой , и другие группы являются такими, как представлено в общей формуле выше.

Во втором варианте осуществления изобретения Y представляет собой H, и другие группы приведены в общей формуле выше или являются такими, как в первом варианте осуществления.

В третьем варианте осуществления изобретения A выбран из

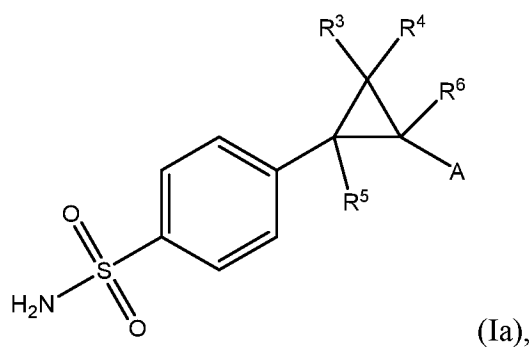


где каждый замещен от 1 до 3 R группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где каждый необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃, OH и оксо; и другие группы приведены в общей формуле выше или являются такими, как в первом или втором варианте осуществления.

В четвертом варианте осуществления изобретения R^5 , R^6 и R^a независимо представляют собой H или метил, и другие группы приведены в общей формуле выше или являются такими, как в первом, втором или третьем вариантах осуществления.

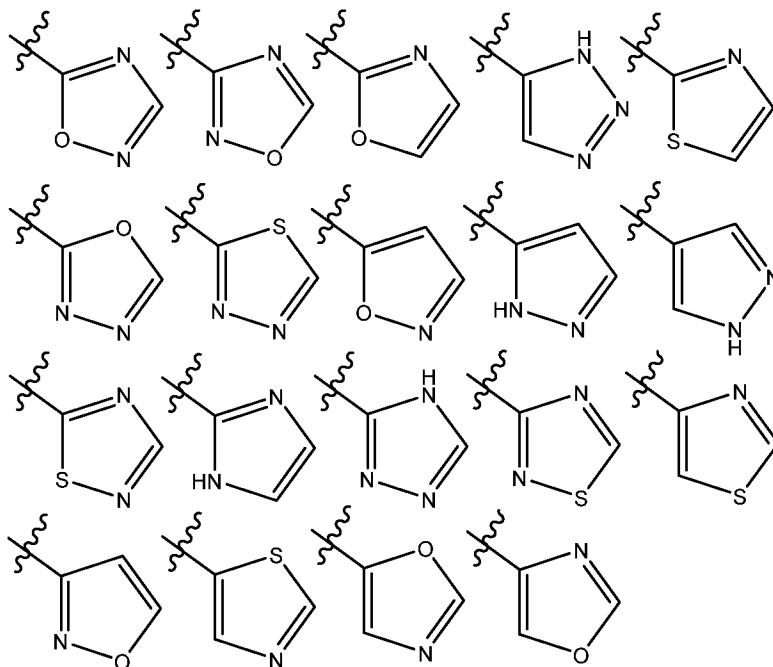
В пятом варианте осуществления изобретения R^3 и R^4 независимо представляют собой H, F или метил, и другие группы приведены в общей формуле выше или являются такими, как в вариантах осуществления с первого по четвертый.

В шестом варианте осуществления изобретения соединение по изобретению имеет формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A выбран из

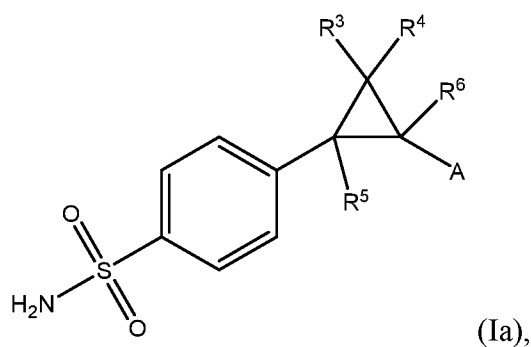


где каждый замещен от 1 до 2 R группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где каждый необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃,

OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃, OH и оксо; и

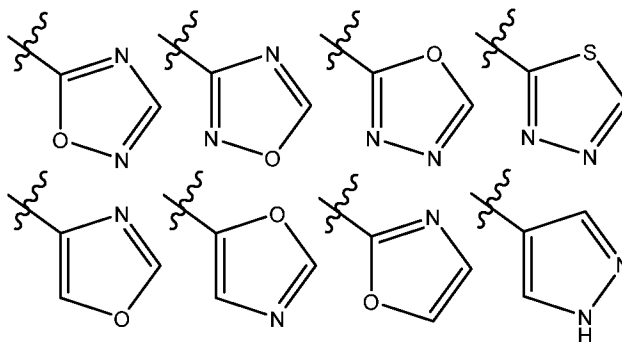
R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как предусмотрено в вариантах осуществления с первого по пятый.

В седьмом варианте осуществления изобретения соединение по изобретению имеет формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A выбран из



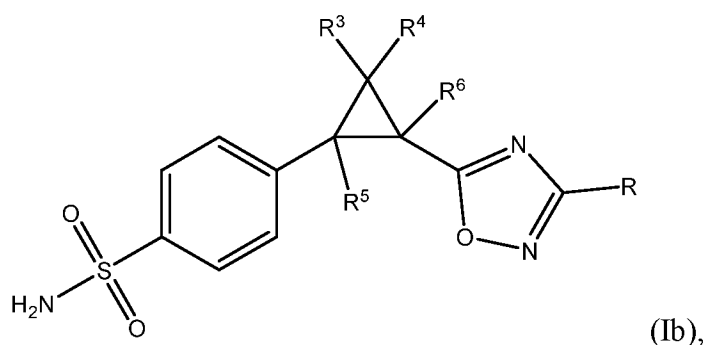
где каждый замещен от 1 до 2 R группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, фенила, инданила, пиперидинила, пиридинила, фуридила, оксазолила, бензоксазинила, циклопентапирролила, тиенопирролила, тиазолила, имидазолила, азетидинила, пирролила, пиразинила, хинолинила и бензотиазолила, где каждый необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, фенила, О-фенила, имидазолила, пиразинила, фуридила, оксазолидинила,

пирролидинила и бензоксазолила, где указанные алкил, фенил, оксазолидинил, пирролидинил и бензоксазолил необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃ и оксо;

R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H или метил; и

R³ и R⁴ являются такими, как предусмотрено в вариантах осуществления с первого по пятый.

В восьмом варианте осуществления изобретения соединение по изобретению имеет формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R выбран из (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, фенила, инданила, пиперидинила, пиридинила, фуранила, оксазолила, бензоксазинила, циклопентапирролила, тиенопирролила, тиазолила, имидазолила, азетидинила, пирролила, пиразинила, хинолинила и бензотиазолила, где каждый необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, фенила, О-фенила, имидазолила, пиразинила, фуранила, оксазолидинила, пирролидинила и бензоксазолила, где указанные алкил, фенил, оксазолидинил, пирролидинил и бензоксазолил необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃ и оксо;

R³ и R⁴ независимо представляют собой H, F или метил; и

R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H или метил.

Изобретение также относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, выбранному из следующих соединений, приведенных в качестве примера:

4-((1*S*,3*S*)-3-(3-(5-фтор-2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил)-бензолсульфонамид;

- 4-((1*S*,3*S*)-3-(5-(2-циклопропилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид;
- 4-((1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(5-(2,3,6-трифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)бензолсульфонамид;
- 4-((1*R*,2*R*)-2-(3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)бензолсульфонамид;
- 4-((1*R*,3*R*)-3-[5-(2,4-дифторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид;
- 4-((1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-дифторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид;
- 4-((1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил)бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-фенил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-фенил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(3-фенилизоксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-((1*R*,3*R*)-3-[1-(3-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид;
- 4-((1*R*,2*R*)-2-[4-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил)бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-метил-4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-метил-5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-*транс*-2-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]циклопропил)бензолсульфонамид;
- 4-((1*R*,2*R*)-2-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил)бензолсульфонамид;
- 4-((1*R*,3*R*)-3-(3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид;

- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-(2-метил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[1-(3-фторбензил)-1*H*-пиразол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[*транс*-2-(2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[1-(3-фторфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-фенил-1,3-тиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-циклогексил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]фенилсульфамат;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(4,5-дициклопропил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-2-фторбензолсульфонамид;
- 5-{*транс*-2,2-диметил-3-[4-(метилсульфонил)фенил]циклопропил}-3-фенил-1,2,4-оксадиазол;
- 4-[*транс*-3-(5-циклопентилизоксазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[2-(3-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{*транс*-2,2-дихлор-3-[3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-3-метилбензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,3*R*)-3-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,3*R*)-3-{3-[5-хлор-2-(пропан-2-илокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*S*,2*S*)-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-фтор-2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*S*,2*S*)-2-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(2,6-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-{3-[2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*S*,2*S*)-2-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-фторпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(3-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-(3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-[3-(5-фторпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-[3-(2-метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-{3-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(3,3-дифторциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-[3-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-[3-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-[3-(1-фенилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-[3-(спиро[3.3]гепт-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-*трет*-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-дифторциклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-дифторциклопропил]бензолсульфонамид;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{3-[5-хлор-2-(пропан-2-илокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[5-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,6-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-фтор-6-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;

- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,3-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,5-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-дифтор-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,3*R*)-2,2-дифтор-3-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{3-[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(5-фторпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-*трет*-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

- 4- $\{(1R,2R)$ -2-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4- $\{(1R,2R)$ -2-[3-(5-фторпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4- $[(1S,3S)$ -2,2-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4- $\{(1S,3S)$ -2,2-диметил-3-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4- $\{(1S,3S)$ -2,2-диметил-3-[3-(2-метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4- $\{(1R,2R)$ -2-[3-(2-метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4- $[(1S,3S)$ -2,2-диметил-3-{3-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4- $\{(1S,3S)$ -3-[3-(3,3-дифторциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4- $\{(1R,2R)$ -2-[3-(3,3-дифторциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4- $[(1S,3S)$ -3-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4- $[(1R,2R)$ -2-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4- $[(1R,2R)$ -2-{3-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4- $\{(1R,2R)$ -2-[3-(1-фенилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4- $\{(1R,2R)$ -2-[3-(2-циклопропилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4- $[(1R,2R)$ -2-{3-[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4- $\{(1R,2R)$ -2-[3-(2,4-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;

- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{3-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-метил-1,3-оксазол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(2-гидроксициклогексил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[3-(1-метилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,3*R*)-2,2-дифтор-3-[3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{*транс*-2-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{*транс*-3-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-дифторциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{2-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{2-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2,6-дифторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-{5-[5-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

- 4-[(1*R*,3*R*)-3-{5-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2-циклопропилпиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-циклогексил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[3-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[2-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,6-дифторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[5-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-дифторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(циклопропилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-циклопропилпиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклогексил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(2,4,6-трифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-фтор-6-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[2-фтор-5-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,6-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-циклопропилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(2,3,5-трифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(4-этинилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(4-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[4-(трифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(3-хлорфеноксипропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(5-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(2,5-дифторфенил)циклобутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[5-(5-хлор-2-оксо-1,3-бензоксазол-3(2*H*)-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(1,3-тиазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(4-метил-1,3-оксазол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-циклопропил-1*H*-имидазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(1-метил-1*H*-пиррол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(1*H*-имидазол-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[1-(пиразин-2-ил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[4-(трифторметил)хинолин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[6-(2-фторэтоксипиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(5-{2-[(2,2,2-трифторэтил)сульфанил]-1,3-оксазол-5-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(циклопропилкарбонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;

- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-циклопентил-1-оксооктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(спиро[2.5]окт-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(4-гидроксициклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-гидроксициклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-8-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-гидрокси-1,3-бензотиазол-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2-циклопропилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-{5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(5-фторпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[4-(2-фторфенил)-1,3-оксазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[4-(2,4-дифторфенил)-1,3-оксазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;

- 4-[(1*R*,3*R*)-3-[4-(2,5-дифторфенил)-1,3-оксазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-*трет*-бутил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-циклопропил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-(4-фенил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-[4-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-циклопентил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-циклопентил-1,3-тиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-[5-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопентил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-дифторциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[4-(2-фторфенил)-1,3-оксазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[4-(2,5-дифторфенил)-1,3-оксазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[4-(2,4-дифторфенил)-1,3-оксазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-*трет*-бутил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-циклопропил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-*трет*-бутил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;

- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[4-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[4-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-фенил-1*H*-имидазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-циклопентил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-дифторциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопентил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-циклопентил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопентил-1,3-тиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-циклопентил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-циклопентил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*S*)-3-(4-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-2,2-дифторциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-(2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(3-фенилизоксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-фторфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[1-(3-фторфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;

- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(1-циклопентил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-этокси-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-фторфенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-циклогексил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-(5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-циклопентил-1,3-тиазол-4-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(2-циклопентил-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-[5-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-{5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-циклопентил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-(2-фенил-1,3-тиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[*транс*-2,2-дифтор-3-(5-фенил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[2-метил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;
- 4-[*транс*-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)спиро[2.4]гепт-1-ил]бензолсульфонамид;
- 4-{*транс*-2-[3-(3-фторфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид;

4-[*транс*-2,2-дихлор-3-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид;

4-{*транс*-3-[5-(3-фторфенил)изоксазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид;

4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-3-фторбензолсульфонамид;

4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-2-метилбензолсульфонамид; и

4-[*транс*-2,2-дихлор-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее:

(а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, и фармацевтически приемлемый носитель;

(b) фармацевтическую композицию (а), дополнительно содержащую второй терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как донепезил, ривастигмин и галантамин; антагонистов NMDA-рецепторов, таких как мемантин; ингибиторов бета-секретазы, таких как верубецестат (verubecestat) и AZD3293; агонистов M4 mAChR или PAM; антагонистов mGluR2 или NAM или PAM; антагонистов 5-HT₆, таких как идалопирдин, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502 и SYN-120; антагонистов H₃-гистаминовых рецепторов, таких как S38093; ингибиторов PDE4, таких как HT0712; ингибиторов PDE9, таких как BI40936; ингибиторов HDAC6; нейролептиков; ингибиторов LRRK2; ингибиторов MAO-B и леводопы;

(с) фармацевтическую композицию (b), где второй терапевтический агент представляет собой антипсихотик, выбранный из группы, состоящей из клозапина, оланзапина, рисперидона, арипипразола, кветиапина, галоперидола, локсапина, тиоридазина, молиндона, тиотиксена, флуфеназина, мезоридазина, трифлуоперазина, хлорпромазина и перфеназина;

(d) фармацевтическую комбинацию, которая представляет собой (i) соединение формулы I и (ii) второй терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как донепезил, ривастигмин и галантамин; антагонистов NMDA-рецепторов, таких как мемантин; ингибиторов бета-секретазы, таких как

верубецестат и AZD3293; агонистов M4 mAChR или PAM; антагонистов mGluR2 или NAM или PAM; антагонистов 5-HT₆, таких как идалопирдин, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502 и SYN-120; антагонистов H₃-гистаминовых рецепторов, таких как S38093; ингибиторов PDE4, таких как HT0712; ингибиторов PDE9, таких как BI40936; ингибиторов HDAC6; нейролептиков; ингибиторов LRRK2; ингибиторов MAO-B и леводопы, где каждое соединение формулы I и второй терапевтический агент используют в количестве, которое делает комбинацию эффективной для лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией;

(e) комбинацию (d), где второй терапевтический агент представляет собой антипсихотик, выбранный из группы, состоящей из клозапина, оланзапина, рисперидона, арипипразола, кветиапина, галоперидола, локсапина, тиоридазина, молиндона, тиотиксена, флуфеназина, мезоридазина, трифлуоперазина, хлорпромазина и перфеназина;

(f) применение соединения формулы I при получении лекарственного средства для модулирования активности $\alpha 7$ nAChR у субъекта, нуждающегося в этом;

(g) применение соединения формулы I при получении лекарственного средства для лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией у субъекта, нуждающегося в этом;

(h) способ лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией, и/или снижения возможности возникновения или степени тяжести симптомов когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией, у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение данному субъекту эффективного количества соединения формулы I;

(i) способ (h), где соединение формулы I вводится в комбинации с эффективным количеством, по меньшей мере, одного второго терапевтического агента, выбранного из группы, включающей ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезил, ривастигмин и галантамин; антагонисты NMDA-рецепторов, такие как мемантин; ингибиторы бета-секретазы, такие как верубецестат и AZD3293; агонисты M4 mAChR или PAM; антагонисты mGluR2 или NAM или PAM; антагонисты 5-HT₆, такие как идалопирдин, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502 и SYN-120; антагонисты H₃-гистаминового рецептора, такие как S38093; ингибиторы PDE4, такие как HT0712; ингибиторы PDE9, такие как BI40936; ингибиторы HDAC6; нейролептики; ингибиторы LRRK2; ингибиторы MAO-B и леводопу;

(j) способ (i), где второй терапевтический агент представляет собой антипсихотик, выбранный из группы, состоящей из клозапина, оланзапина, рисперидона, арипипразола, кветиапина, галоперидола, локсапина, тиоридазина, молиндона, тиотиксена, флуфеназина, мезоридазина, трифлуоперазина, хлорпромазина и перфеназина;

(k) способ модулирования активности $\alpha 7$ nAChR у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту фармацевтической композиции (a), (b) или (c) или комбинации (d) или (e);

(l) способ лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией, и/или снижения возможности возникновения или степени тяжести симптомов когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией, у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту фармацевтической композиции (a), (b) или (c) или комбинации (d) или (e).

В вариантах осуществления соединений и солей, приведенных выше, следует понимать, что каждый вариант осуществления может быть объединен с одним или более другими вариантами осуществления в той степени, в какой такая комбинация обеспечивает стабильное соединение или соль и согласуется с описанием вариантов осуществления. Также следует понимать, что варианты осуществления композиций и способов, приведенных как (a) - (l) выше, понимаются как включающие все варианты осуществления соединений и/или солей, включая такие варианты осуществления, которые являются результатом комбинаций вариантов осуществления.

Дополнительные варианты осуществления изобретения включают фармацевтические композиции, комбинации, применения и способы, изложенные в (a) - (l) выше, где соединение по настоящему изобретению, применяемое в них, представляет собой соединение одного из вариантов осуществления, аспектов, классов, подклассов или отличительных признаков соединений, описанных выше. Во всех этих вариантах осуществления соединение необязательно может быть использовано в форме фармацевтически приемлемой соли или гидрата, если это необходимо.

Настоящее изобретение также включает соединение по настоящему изобретению для использования (i) в, (ii) в качестве лекарственного средства для, или (iii) при изготовлении лекарственного средства для: (a) предупреждения или лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, шизофренией и L-DOPA-индуцированной дискинезией, или (b) лечения когнитивных нарушений, связанных с

болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, шизофренией и L-DOPA-индуцированной дискинезией и/или снижения возможности возникновения или степени тяжести симптомов когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, шизофренией и L-DOPA-индуцированной дискинезией, или (с) применения в медицине. В этих применениях соединения по настоящему изобретению могут быть необязательно использованы в комбинации с одним или более терапевтическими агентами, выбранными из ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как донепезил, ривастигмин и галантамин; антагонистов NMDA-рецепторов, таких как мемантин; ингибиторов бета-секретазы, такие как верубецестат и AZD3293; агонистов M4 mAChR или PAM; антагонистов mGluR2 или NAM или PAM; антагонистов 5-HT₆, таких как идалопирдин, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502 и SYN-120; антагонистов H₃-гистаминовых рецепторов, таких как S38093; ингибиторов PDE4, таких как HT0712; ингибиторов PDE9, таких как BI40936; ингибиторов HDAC6; нейролептиков; ингибиторов LRRK2; ингибиторов MAO-B и леводопы;

Химические названия, общие названия и химические структуры могут использоваться взаимозаменяемо для описания одной и той же структуры. Если химическое соединение относится к использованию как химической структуры, так и химического названия, и существует двусмысленность толкования между данными структурой и названием, считается, что преобладает структура.

Используемый в настоящем документе термин «введение» и его варианты (например, «введение» соединения) по отношению к соединению по изобретению означает предоставление соединения пациенту, нуждающемуся в лечении. Когда соединение по изобретению предоставляется в комбинации с одним или более другими активными агентами (например, ингибиторами холинэстеразы, такими как донепезил, ривастигмин и галантамин), «введение» и его варианты, как каждое понимается, включает одновременное и последовательное предоставление соединения или соли и других агентов.

Используемый здесь термин «5-членное гетероарильное кольцо» относится к стабильному ненасыщенному 5-членному кольцу, которое содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. 5-членное гетероарильное кольцо в пределах объема настоящего определения включает, но не ограничивается ими: фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразолил, пирролил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил и триазолил.

Термин «алкокси» относится к группе «алкил-О-». Алкоксигруппы могут быть замещены, как указано.

Термин "алкил" относится к алифатической углеводородной группе, в которой один из ее атомов водорода заменен на связь. Алкильная группа может быть прямой или разветвленной и содержать от 1 до 12 атомов углерода. В различных вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода [(C₁-C₆)алкил], или от 1 до 4 атомов углерода [(C₁-C₄)алкил], или от 1 до 3 атомов углерода [(C₁-C₃)алкил]. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, неопентил, изопентил, н-гексил, изогексил и неогексил. В одном варианте осуществления алкильная группа является линейной. В другом варианте осуществления алкильная группа является разветвленной.

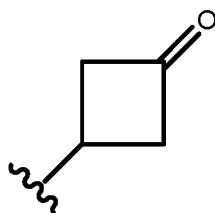
Термин «арил» (или «арильная кольцевая система») относится к любым моно- и поликарбоциклическим кольцевым системам, в которых отдельные карбоциклические кольца в поликольцевых системах являются конденсированными или присоединены друг к другу через одинарную связь и где, по меньшей мере, одно кольцо является ароматическим. Подходящие арильные группы включают фенил, инданил, нафтил, тетрагидронафтил и бифенил. Арильные кольцевые системы могут включать, при необходимости, указание переменной, к которой прикреплен конкретный кольцевой атом. Если не указано иное, заместители к арильным кольцевым системам могут быть присоединены к любому кольцевому атому при условии, что такое присоединение приводит к образованию стабильной кольцевой системы.

Термин «композиция» предназначен для включения продукта, содержащего указанные ингредиенты, а также любого продукта, который является результатом соединения указанных ингредиентов.

Термин «соединение» предназначен для включения химических агентов, описываемых общей формулой I, во всех формах. Такие химические агенты могут присутствовать в различных формах, таких как гидраты, сольваты и полиморфы.

Термин "циклоалкил" в контексте данного документа относится к неароматической моно- или мультициклической кольцевой системе, содержащей от 3 до 10 кольцевых атомов углерода. В одном варианте осуществления циклоалкил содержит от 5 до 10 кольцевых атомов углерода. В другом варианте осуществления циклоалкил содержит от 3 до 7 кольцевых атомов. В другом варианте осуществления циклоалкил содержит от 3 до 6

кольцевых атомов [(C₃-C₆)циклоалкил]. В другом варианте осуществления циклоалкил содержит от 5 до 7 кольцевых атомов. В другом варианте осуществления циклоалкил содержит от 5 до 6 кольцевых атомов. Термин “циклоалкил” также охватывает циклоалкильную группу, как определено выше, которая является конденсированной с арильным (например, бензол) или гетероарильным кольцом. Неограничивающие примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Неограничивающие примеры мультициклических циклоалкилов включают 1-декалинил, норборнил, бицикло[3.1.0]гексил и адамантил. Термин “3-7-членный циклоалкил” относится к циклоалкильной группе, имеющей от 3 до 7 кольцевых атомов углерода. Кольцевой атом углерода циклоалкильной группы может быть функционализирован как карбонильная группа. Иллюстративный пример такой циклоалкильной группы (также именуемой в настоящем документе как «циклоалканоильная группа») включает, но не ограничивается им, циклобутаноил:



Термин «эффективное количество», как используется здесь, обозначает количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, у животного или человека, который является искомым для исследователя, ветеринара, врача или другим клинициста. В одном варианте осуществления эффективное количество является «терапевтически эффективным количеством» для облегчения одного или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. В другом варианте осуществления эффективное количество является «профилактически эффективным количеством» для снижения степени тяжести или вероятности возникновения одного или более симптомов заболевания или состояния. Термин также включает здесь количество активного соединения, достаточное, чтобы модулировать активность $\alpha 7$ nAChR, и, таким образом, вызывать искомый ответ (то есть, «терапевтически эффективное количество»). Когда активное соединение (то есть, активный ингредиент) вводят в виде соли, указания на количество активного ингредиента относятся к соединению в форме свободной кислоты или свободного основания.

Термин «галоген» (или «гало») относится к атомам фтора, хлора, брома и йода (также именуемые как фтор, хлор, бром и иод).

Термин "гетероарил" в контексте данного документа относится к любой моноциклической или мультициклической кольцевой системе, содержащей от 5 до 14 кольцевых атомов, где от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, N, или S, и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и где, по меньшей мере, одно кольцо является ароматическим. В одном варианте осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 10 кольцевых атомов. В другом варианте осуществления гетероарильная группа является моноциклической и содержит 5 или 6 кольцевых атомов. В другом варианте осуществления гетероарильная группа является бициклической и содержит 9 или 10 кольцевых атомов. Гетероарильная группа, как правило, присоединяется через кольцевой атом углерода, но может быть присоединена не через атом углерода, при условии, что в результате образуется стабильное соединение, и любой атом азота гетероарила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида. Термин "гетероарил" также охватывает гетероарильную группу, как определено выше, которая конденсирована с бензольным кольцом. Термин «гетероарил» также охватывает любую конденсированную полициклическую кольцевую систему, содержащую, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из N, O и S, где, по меньшей мере, одно кольцо конденсированной полициклической кольцевой системы является ароматическим. Например, термин "9-10-членный бициклический гетероарил" охватывает неароматическое 5-членное гетероциклическое кольцо, которое является конденсированным с бензольным или пиридиальным кольцом. Неограничивающие примеры гетероариллов включают бензимидазолил, бензимидазолонил, бензофуранил, бензофуразанил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензотиофенил, бензоксазолил, карбазолил, карболинил, циннолинил, фуранил, имидазолил, индолинил, индолил, индолазинил, индазолил, изобензофуранил, изоиндолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, нафтиридилил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридопиридинил, пиридазинил, пиридил, пиримидил, пирролил, хиназолинил, хинолил, хиноксалинил, тетразолил, тетразолопиридил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, триазолил, дигидробензоимидазолил, дигидробензофуранил, дигидробензотиофенил, дигидробензоксазолил, дигидроиндолил, дигидрохинолинил, метилendioксибензоил и тому подобное, и все их изомерные формы. Термин "гетероарил" также относится к частично насыщенным гетероарильным фрагментам, таким как, например, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил и тому подобное, при

условии, что они содержат, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо. В одном варианте осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-членный гетероарил. В другом варианте осуществления гетероарильная группа представляет собой 6-членный гетероарил. В другом варианте осуществления гетероарильная группа содержит от 5- до 6-членную гетероарильную группу, конденсированную с бензольным кольцом.

Термин «гетероцикл» или «гетероциклил», используемый здесь, предназначен для обозначения 3-10-членного неароматического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, и включает моноциклические или бициклические группы (конденсированные, мостиковые или спироциклические). Дополнительные примеры «гетероциклила» включают, но не ограничиваются ими, следующие: оксазолин, изоксазолин, оксетанил, тетрагидропиранил, азетидинил, 1,4-диоксанил, гексагидроазепинил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидрофуранил, дигидроимидазолил, дигидроизооксазолил, дигидроизотиазолил, дигидрооксадиазолил, дигидрооксазолил, дигидропиразинил, дигидропиразолил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, дигидротетразолил, дигидротиадиазолил, дигидротиазолил, дигидротиенил, дигидротриазолил, тетрагидрофуранил и тетрагидротиенил и их N-оксиды. Присоединение гетероциклильного заместителя может происходить через атом углерода или через гетероатом.

Термин «гидроксиалкил», как используется здесь, относится к алкильной группе, как определено выше, где один или более атомов водорода алкильной группы заменен группой -ОН. В одном варианте осуществления гидроксиалкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры гидроксиалкильных групп включают –CH₂ОН, -CH₂CH₂ОН, -CH₂CH₂CH₂ОН и -CH₂CH(ОН)CH₃. Термин “C₁-C₆ гидроксиалкил” относится к гидроксиалкильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода. Термин “C₁-C₄ гидроксиалкил” относится к гидроксиалкильной группе, имеющей от 1 до 4 атомов углерода. Термин “C₁-C₃ гидроксиалкил” относится к гидроксиалкильной группе, имеющей от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин “оксо” или “=O” образует карбонильный фрагмент с атомом углерода, к которому он присоединен.

Под выражением «фармацевтически приемлемый» подразумевается, что ингредиенты фармацевтической композиции должны быть совместимы друг с другом и не вредны для

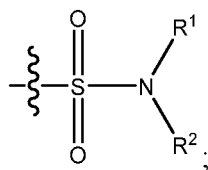
реципиента.

Термин «предотвращение», используемый здесь в отношении болезни Альцгеймера или других неврологических заболеваний, относится к уменьшению вероятности прогрессирования заболевания.

Термин «субъект» (альтернативно упоминаемый здесь как «пациент»), как используется здесь, относится к животному, предпочтительно, млекопитающему, наиболее предпочтительно, человеку.

Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода на указанном атоме заменен вариантом из указанной группы при условии, что нормальная валентность указанного атома при существующих обстоятельствах не будет превышена, и что в результате замены образуется стабильное соединение. Если прямо не указано обратное, замещение указанным заместителем возможно на любом атоме, если такая замена химически допустима и приводит к образованию стабильного соединения. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. «Стабильное» соединение представляет собой соединение, которое может быть получено и выделено, и структура и свойства которого остаются или могут быть оставлены по существу неизменными в течение периода времени, достаточного для использования этого соединения для целей, описанных здесь (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту).

В другом варианте осуществления формулы I X представляет собой



где R¹ и R² представляют собой H.

В другом варианте осуществления формулы I, Y выбран из от 1 до 4 заместителей, каждый из которых независимо выбран из H, (C₁-C₄)алкила, галогена и OH, где указанный алкил необязательно замещен одним или более галогеном или OH.

В другом варианте осуществления формулы I, Y выбран из от 1 до 4 заместителей, где 2 заместителя представляют собой H, и другие заместители независимо выбраны из (C₁-C₄)алкила, галогена и OH, где указанный алкил необязательно замещен одним или более галогеном или OH.

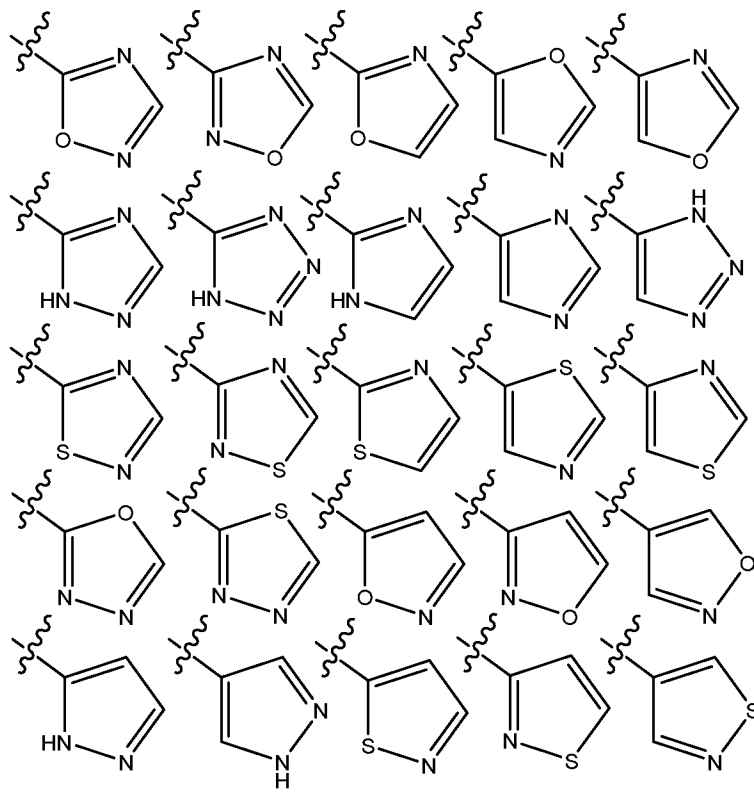
В другом варианте осуществления формулы I, Y выбран из от 1 до 4 заместителей, где 3 заместителя представляют собой H, и другие заместители представляют собой (C₁-C₄)алкил или галоген.

В другом варианте осуществления формулы I, Y выбран из от 1 до 4 заместителей, где 3 заместителя представляют собой H, и другие заместители выбраны из метила или фтора.

В другом варианте осуществления формулы I, Y представляет собой H.

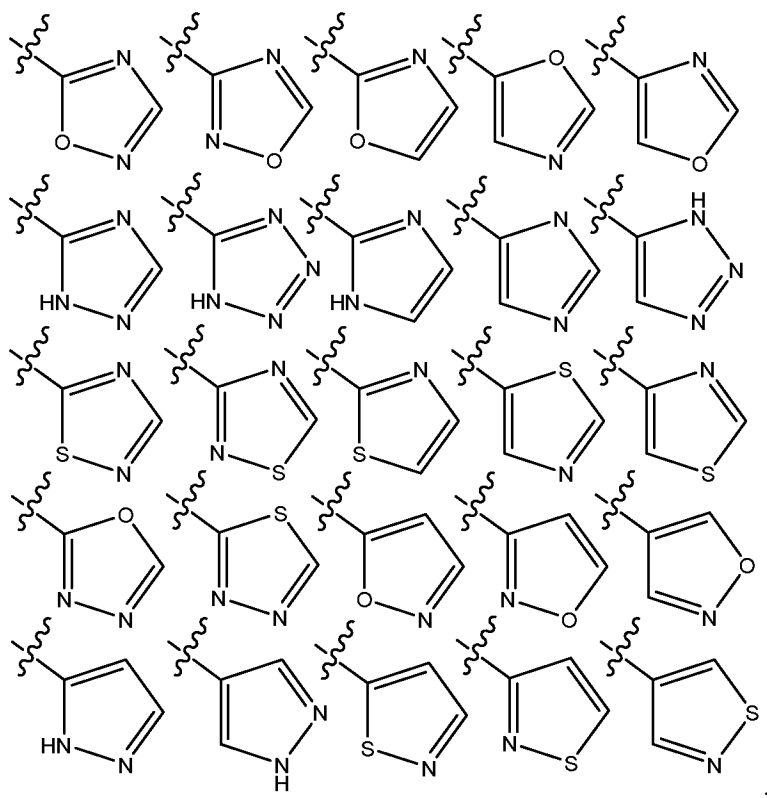
В другом варианте осуществления формулы I, A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое замещено от 1 до 3 R группами, каждая из которых независимо выбрана из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила и фенила, где указанные алкил и фенил необязательно независимо замещены одним или более галогеном, CF₃, OH и оксо.

В другом варианте осуществления формулы I, A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из



каждое из которых замещено от 1 до 3 R группами, независимо выбранными из CN, алкокси, галогена, аминоалкила, гидроксиалкила, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃ и оксо.

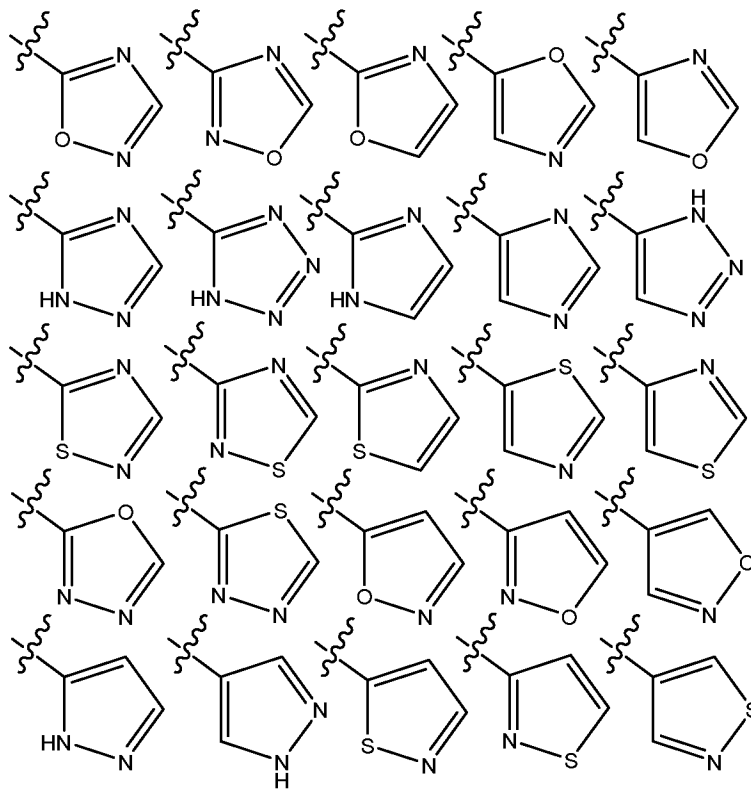
В другом варианте осуществления формулы I или Ia, A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из



каждое из которых замещено от 1 до 2 R группами, независимо выбранными из циано, алкокси, галогена, аминоалкила, гидроксиалкила, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, арил,

гетероарил и гетероциклил необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃ и оксо.

В другом варианте осуществления формулы I или Ia, А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из



каждое из которых замещено 1 R группой, выбранной из CN, алкокси, галогена, аминоалкила, гидроксиалкила, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃ и оксо.

В другом варианте осуществления формулы I или Ia, А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из пиразола, тиadiaзола, триазола, изоксазола, оксазола, оксадиазола и тиазола, каждый из которых замещен от 1 до 3 R группами, независимо выбранными из CN, алкокси, галогена, аминоалкила, гидроксиалкила, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкокси, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более

заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, арил, гетероарил и гетероциклil независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃ и оксо.

В другом варианте осуществления формулы I или Ia, A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из пиразола, тиadiaзола, триазола, изоксазола, оксазола, оксадиазола и тиазола, каждое из которых замещено от 1 до 2 R группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, фенила, инданила, пиперидинила, пиридинила, фуранила, оксазолила, бензоксазинила, цикlopентапирролила, тиенопирролила, тиазолила, имидазолила, азетидинила, пирролила, пиазинила, хинолинила и бензотиазолила, где каждый необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, фенила, O-фенила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, фенил, гетероарил и гетероциклil необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃ и оксо.

В другом варианте осуществления формулы I или Ia, A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из пиразола, тиadiaзола, триазола, изоксазола, оксазола, оксадиазола и тиазола, каждое из которых замещено 1 R группой, выбранной из (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, фенила, инданила, пиперидинила, пиридинила, фуранила, оксазолила, бензоксазинила, цикlopентапирролила, тиенопирролила, тиазолила, имидазолила, азетидинила, пирролила, пиазинила, хинолинила и бензотиазолила, где каждый необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, фенила, O-фенила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, фенил, гетероарил и гетероциклil необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃ и оксо.

В другом варианте осуществления формулы I или Ia, A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из пиразола, тиadiaзола, триазола, изоксазола, оксазола, оксадиазола и тиазола, каждое из которых замещено от 1 до 2 R группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, фенила,

инданила, пиперидинила, пиридинила, фуриила, оксазолила, бензоксазинила, цикlopентапирролила, тиенопирролила, тиазолила, имидазолила, азетидинила, пирролила, пиразинила, хинолинила и бензотиазолила, где каждый необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, фенила и О-фенила.

В другом варианте осуществления формулы I или Ia, А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из пиразола, тиадиазола, триазола, изоксазола, оксазола, оксадиазола и тиазола, каждое из которых замещено 1 R группой, выбранной из (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, фенила, инданила, пиперидинила, пиридинила, фуриила, оксазолила, бензоксазинила, цикlopентапирролила, тиенопирролила, тиазолила, имидазолила, азетидинила, пирролила, пиразинила, хинолинила и бензотиазолила, где каждый необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, фенила и О-фенила.

В другом варианте осуществления формулы I или Ia, А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из фуриила, имидазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксадиазолила, оксазолила, пиразолила, пирролила, тетразолила, тиадиазолила, тиазолила, тиенила и триазолила.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, когда R группы представляют собой арил, гетероарил и гетероциклил, указанные арил, гетероарил и гетероциклил независимо выбраны из фенила, инданила, пиперидинила, пиридинила, фуриила, оксазолила, бензоксазинила, цикlopентапирролила, тиенопирролила, тиазолила, имидазолила, азетидинила, пирролила, пиразинила, хинолинила и бензотиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или более F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкилом, O(C₁-C₄)алкилом, S(C₁-C₄)алкилом, C=O(C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкинилом, (C₃-C₆)циклоалкилом, O(C₃-C₆)циклоалкилом, C=O(C₃-C₆)циклоалкилом, арилом, гетероарилом и гетероциклилом, где указанные алкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃ и оксо.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, когда R группы представляют собой арил, гетероарил и гетероциклил, указанные арил, гетероарил и гетероциклил независимо выбраны из фенила, инданила, пиперидинила, пиридинила, фуриила,

оксазолила, бензоксазинила, цикlopентапирролила, тиенопирролила, тиазолила, имидазолила, азетидинила, пирролила, пиразинила, хинолинила и бензотиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или более F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкилом, O(C₁-C₄)алкилом, S(C₁-C₄)алкилом, C=O(C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкинилом, (C₃-C₆)циклоалкилом, O(C₃-C₆)циклоалкилом и C=O(C₃-C₆)циклоалкилом.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, когда R группы представляют собой арил, гетероарил и гетероциклил, указанные арил, гетероарил и гетероциклил независимо выбраны из фенила, инданила, пиперидинила, пиридинила, фуридила, оксазолила, бензоксазинила, цикlopентапирролила, тиенопирролила, тиазолила, имидазолила, азетидинила, пирролила, пиразинила, хинолинила и бензотиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или более F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкилом и O(C₁-C₄)алкилом.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R группы независимо выбраны из алкила, циклоалкила и фенила, где указанные алкил, циклоалкил или фенил необязательно замещены одним или более F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкилом, O(C₁-C₄)алкилом, S(C₁-C₄)алкилом, C=O(C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкинилом, (C₃-C₆)циклоалкилом, O(C₃-C₆)циклоалкилом, C=O(C₃-C₆)циклоалкилом, арилом, гетероарилом и гетероциклилом, где указанные алкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃ и оксо.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R группы независимо выбраны из алкила, циклоалкила и фенила, где указанные алкил, циклоалкил или фенил необязательно замещены одним или более F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкилом, O(C₁-C₄)алкилом, S(C₁-C₄)алкилом, C=O(C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкинилом, (C₃-C₆)циклоалкилом, O(C₃-C₆)циклоалкилом и C=O(C₃-C₆)циклоалкилом.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R группы независимо выбраны из алкила, циклоалкила и фенила, где указанные алкил, циклоалкил или фенил необязательно замещены одним или более F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкилом и O(C₁-C₄)алкилом.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R группы необязательно замещены одним или более F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкилом, O(C₁-C₄)алкилом, S(C₁-C₄)алкилом, C=O(C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкинилом, (C₃-C₆)циклоалкилом, O(C₃-C₆)циклоалкилом и C=O(C₃-C₆)циклоалкилом.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R группы необязательно замещены одним или более F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкилом и O(C₁-C₄)алкилом.

В другом варианте осуществления формулы I, R¹ представляет собой H или метил.

В другом варианте осуществления формулы I, R² представляет собой H или метил.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R³ представляет собой H, галоген или (C₁-C₄)алкил, R⁴ представляет собой H, галоген или (C₁-C₄)алкил, или R³ и R⁴ необязательно могут объединяться с образованием циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексильного кольца.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R³ представляет собой H, F или метил.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R⁴ представляет собой H, F или метил.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R³ и R⁴ необязательно могут объединяться с образованием циклопропильного, циклобутильного, циклопентильного или циклогексильного кольца, где указанное кольцо может быть необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, галогена или (C₁-C₄)алкила.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R³ и R⁴ необязательно могут объединяться с образованием циклопропильного, циклобутильного, циклопентильного или циклогексильного кольца.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R⁵ представляет собой H или метил.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R⁵ представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R⁶ представляет собой H или метил.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R⁶ представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R⁷ представляет собой H или метил.

В другом варианте осуществления формулы I, Ia или Ib, R⁸ представляет собой H или метил.

В другом варианте осуществления формулы I, R^a представляет собой H или метил.

В другом варианте осуществления формулы I, R^a представляет собой H.

В соединениях формулы I атомы могут проявлять свой природный изотопный состав, или один или более атомов могут быть искусственно обогащены определенным изотопом, имеющим такое же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Настоящее изобретение предназначено для включения всех подходящих изотопных вариантов соединений формулы I. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (¹H) и дейтерий (²H или D). Протий является преобладающим изотопом водорода, обнаруженным в природе. Обогащение дейтерием может давать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение потребностей в дозе, или может обеспечить соединение, полезное в качестве стандарта для исследования биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения формулы I могут быть получены без излишних экспериментальных исследований обычными способами, хорошо известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые описаны в Схемах и Примерах в настоящем документе, с использованием подходящих изотопно-обогащенных реагентов и/или промежуточных продуктов.

Если прямо не указано иное, все диапазоны, приведенные здесь, являются охватывающими. Например, гетероарильное кольцо, описанное как содержащее «от 1 до 3 гетероатомов», означает, что кольцо может содержать 1, 2 или 3 гетероатома. Следует также понимать, что любой диапазон, приведенный здесь, включает в своем объеме все поддиапазоны в этом диапазоне. Окисленные формы гетероатомов N и S также включены в объем настоящего изобретения.

Специалисту в данной области понятно, что атомы углерода в органических молекулах часто могут быть заменены атомами кремния с получением аналогичных стабильных соединений. Например, атомы углерода в алкокси, алкильных, циклоалкильных, гетероарильных, гетероциклических и гидроксильных группах часто могут быть замещены атомами кремния с получением стабильных соединений. Все такие соединения входят в объем настоящего изобретения.

Когда любая переменная (например, R) встречается более одного раза в любом компоненте или в формуле I или в любой другой формуле, изображающей и описывающей соединения по изобретению, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут иметь асимметричные центры и могут находиться в виде смесей стереоизомеров или в виде отдельных диастереомеров или энантиомеров. Все изомерные формы этих соединений, независимо от того, выделены ли они или находятся в смесях, входят в объем настоящего изобретения.

Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров. Для целей настоящего изобретения ссылка на соединение формулы I относится к соединению *per se*, или к любым его таутомерам *per se*, или к смесям двух или более таутомеров.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь полезность в предотвращении, лечении или уменьшении интенсивности симптомов болезни Альцгеймера. Соединения также могут быть полезны для предотвращения, лечения или уменьшения интенсивности симптомов других заболеваний, опосредованных $\alpha 7$ nAChR, таких как шизофрения, расстройства сна, болезнь Паркинсона, аутизм, синдром микроделеции, воспалительные заболевания, болевые расстройства (включая острую боль, воспалительную боль и невропатическую боль) и когнитивные расстройства (включая легкие когнитивные нарушения). Другие состояния, которые можно предотвратить, лечить или уменьшить интенсивность симптомов соединениями по изобретению, включают легочную гипертензию, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), астму, недержание мочи, глаукому, трисомию по 21 хромосоме (синдром Дауна), церебральную амилоидную ангиопатию, дегенеративную деменцию, наследственную церебральную геморрагию с амилоидозом голландского типа (HCHWA-D), болезнь Крейтцфельда-Якоба, прионные инфекции, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, травму головы, инсульт, панкреатит, миозит с тельцами-включениями, другие периферические амилоидозы, диабет, заболевания почек, рак и атеросклероз.

В предпочтительных вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть полезны для предотвращения, лечения или уменьшения интенсивности симптомов

болезни Альцгеймера, когнитивных расстройств, шизофрении, болевых расстройств и нарушений сна. Например, соединения могут быть полезны для предотвращения деменции альцгеймеровского типа, а также для лечения ранней стадии, промежуточной стадии или поздней стадии деменции альцгеймеровского типа.

Потенциальные шизофренические состояния или расстройства, для которых могут быть полезны соединения по изобретению, включают одно или более из следующих состояний или заболеваний: шизофрению или психоз, включая шизофрению (параноидальную, дезорганизованную, кататоническую или недифференцированную), шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, индуцированное психотическое расстройство, психотическое расстройство из-за общего состояния здоровья и индуцированное веществом или медикаментами (фенциклидином, кетаминотом и другими диссоциативными анестетиками, амфетамином и другими психостимуляторами и кокаином) психотическое расстройство, психоз, связанный с аффективными расстройствами, кратковременный реактивный психоз, шизоаффективный психоз, расстройства шизофренического спектра, такие как шизоидные или шизотипические расстройства личности, или болезни, связанные с психозом (такие как депрессия, маниакально-депрессивное (биполярное) расстройство, болезнь Альцгеймера и посттравматический стрессовый синдром), включая как позитивные, так и негативные симптомы шизофрении и других психозов; когнитивные расстройства, включая деменцию (связанную с болезнью Альцгеймера, ишемией, мультиинфарктной деменцией, травмой, сосудистыми проблемами или инсультом, ВИЧ-инфекцией, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Пика, болезнью Крейтцфельда-Якоба, перинатальной гипоксией, другими соматическими заболеваниями или злоупотреблением психоактивными веществами); делирий, амнестические расстройства или возрастное снижение когнитивных функций.

Таким образом, в другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ предотвращения, лечения или уменьшения интенсивности симптомов шизофрении или психоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В настоящее время четвертая пересмотренная редакция Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) представляет собой диагностический инструмент, который включает параноидальную, дезорганизованную, кататоническую или

недифференцированную шизофрению и психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ. Используемый здесь термин «шизофрения или психоз» включает лечение этих психических расстройств, как описано в DSM-IV-TR. Специалист в данной области определит, что существуют альтернативные номенклатуры, нозологии и системы классификации психических расстройств, и что эти системы развиваются с медицинским и научным прогрессом. Таким образом, термин «шизофрения или психоз» предназначен для включения таких расстройств, которые описаны в других диагностических источниках.

Возможные расстройства или нарушения сна, для которых могут быть полезны соединения по изобретению, включают повышение качества сна; улучшение качества сна; усиление поддержания сна; увеличение значения, которое рассчитывается по времени, когда субъект спит, деленному на время, когда субъект пытается заснуть; уменьшение латентности или наступления сна (времени, необходимого для засыпания); уменьшение трудностей при засыпании; увеличение непрерывности сна; уменьшение количества пробуждений во время сна; снижение числа ночных микропробуждений; уменьшение времени бодрствования, следующего после первого засыпания; увеличение общего количества сна; сокращение фрагментации сна; изменение времени, частоты или продолжительности периодов «быстрого сна» (REM-сна); изменение времени, частоты или продолжительности периодов медленного сна (то есть, стадий 3 или 4); увеличение количества и процентного соотношения сна второй стадии; стимуляцию медленного сна; повышение дельта-активности ЭЭГ во время сна; увеличение периода бодрствования в дневное время; снижение дневной сонливости; лечение или снижение избыточной дневной сонливости; бессонницу; гиперсомнию; нарколепсию; прерывистый сон; приступы апноэ во сне; невозможность засыпания; ночной миоклонус; прерывания быстрого сна; нарушение суточного биоритма организма; нарушения сна сменных рабочих; диссомнии; ночной кошмар; инсомнии, связанные с депрессией; эмоциональные/аффективные расстройства; а также лунатизм и энурез; и расстройства сна, которые сопутствуют старению; вечернюю спутанность при болезни Альцгеймера; состояния, связанные с суточными ритмами, а также психические и физические расстройства, связанные с передвижением через часовые пояса и со скользящими графиками работы; состояния, вызванные приемом лекарственных средств, которые вызывают уменьшение стадии REM-сна в качестве побочного эффекта; синдромы, которые проявляются невозстановительным сном и мышечной болью, или апноэ во сне,

которое связано с респираторными нарушениями во время сна; и состояния, которые возникают в результате ухудшения качества сна.

Болевые расстройства, при которых могут быть полезны соединения по изобретению, включают нейропатическую боль (такую как постгерпетическая невралгия, повреждение нерва, «динии», например, вульводиния, фантомная боль в ампутированных конечностях, корневые авульсии, болезненная диабетическая невропатия, болезненная травматическая мононевропатия, болезненная полиневропатия); центральные болевые синдромы (потенциально вызванные практически любым поражением нервной системы на любом уровне); послеоперационные болевые синдромы (например, постмастэктомический синдром, постторакалотомический синдром, боль культи); боли в костях и суставах (остеоартрит); повторяющуюся боль при движении; зубную боль; онкологическую боль; миофасциальный болевой синдром (мышечная травма, фибромиалгия); периоперационную боль (общая хирургия, гинекология); хроническую боль; дисменорею, а также боль, связанную со стенокардией, и воспалительную боль различного происхождения (например, остеоартрит, ревматоидный артрит, ревматическая болезнь, теносиновит и подагра); головную боль; мигрень и гистаминовую головную боль; первичную гипералгезию; вторичную гипералгезию; первичную аллодинию; вторичную аллодинию; или другие боли, вызванные центральной сенсibilизацией.

Потенциальные состояния или расстройства, в которых присутствует сильно выраженный воспалительный компонент, при которых могут быть полезны соединения по изобретению, включают одно или более из следующих состояний или заболеваний: диабет (системное воспаление при диабете, характеризующееся увеличением цитокинов крови, например, IL-6 и TNF α , которое может привести к резистентности к инсулину); астму; артрит; кистозный фиброз; сепсис; язвенный колит; воспалительное заболевание кишечника; атеросклероз; нейровоспаление, связанное с нейродегенеративными заболеваниями (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височная деменция, кортикобазальная дегенерация, болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз).

Соединения по изобретению также могут быть использованы для лечения, или предотвращения, или уменьшения интенсивности симптомов дискинезии и защиты от нейродегенерации в nigrostriatalных нейронах при болезни Паркинсона. Кроме того, соединения по изобретению могут быть использованы для снижения толерантности и/или

зависимости от опиоидного лечения боли и для лечения абстинентного синдрома отмены, например, алкоголя, опиоидов и кокаина.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в форме фармацевтически приемлемых солей. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая обладает эффективностью исходного соединения и которая не является биологически или иным образом нежелательной (например, не является ни токсичной, ни вредной для реципиента). Подходящие соли включают соли присоединения кислоты, которые могут быть получены, например, путем смешивания раствора соединения по настоящему изобретению с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как соляная кислота, серная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота или бензойная кислота. Многие из соединений по изобретению содержат кислотный фрагмент, и в этом случае их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов (например, соли натрия или калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция или магния) и соли, образованные с подходящими органическими лигандами, такими как соли четвертичного аммония. Кроме того, в случае присутствия кислотной (-COOH) или спиртовой группы, могут применяться фармацевтически приемлемые сложные эфиры для модификации характеристик растворимости или гидролиза соединения.

Примеры солей присоединения кислоты включают ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, фумараты, гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды, лактаты, малеаты, метансульфонаты («мезилаты»), нафталинсульфонаты, нитраты, оксалаты, фосфаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные как тозилаты) и тому подобное. Кроме того, кислоты, которые обычно считаются подходящими для образования фармацевтически пригодных солей из основных фармацевтических соединений, рассматриваются, например, в P. Stahl et al., Camille G. (под ред.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1):1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33:201-217; Anderson et al, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; и в *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C., на своем сайте).

Примеры основных солей включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и

магния, соли с органическими основаниями (например, органические амины), такие как дициклогексиламин, *трет*-бутиламин, холин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и тому подобное. Основные азотсодержащие группы могут быть подвергнуты кватернизации такими агентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил, этил и бутил хлориды, бромиды и иодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил и дибутилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил, лаурил и стеарил хлориды, бромиды и иодиды), аралкилгалогениды (например, бензил и фенэтилбромиды) и другие.

В целях предотвращения, лечения или уменьшения интенсивности симптомов когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, шизофрении, L-DOPA-индуцированной дискинезии и воспалении соединения по настоящему изобретению, необязательно в форме соли, могут быть введены любым способом, который обеспечивает контакт активного агента с местом действия агента. Они могут вводиться одним или более обычными способами, доступными для использования в сочетании с лекарственными препаратами, либо в виде отдельных терапевтических агентов, либо в комбинации терапевтических агентов. Они могут быть введены отдельно, но обычно их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным исходя из выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики. Соединения по изобретению могут быть введены, например, одним или более из следующих способов: перорально, парентерально (включая подкожные инъекции, внутривенную, внутримышечную, интратермальную инъекцию или способы вливания), путем ингаляции (например, в форме спрея), или ректально, в форме стандартной дозы фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения и общепринятых нетоксичных фармацевтически приемлемых носителей, адъювантов и несущих сред. Жидкие лекарственные препараты, подходящие для перорального введения (например, суспензии, сиропы, эликсиры и тому подобное), могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области, и могут быть использованы любые обычные среды, такие как вода, гликоли, масла, спирты и тому подобное. Твердые лекарственные препараты, пригодные для перорального введения (например, порошки, пилюли, капсулы и таблетки), могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области, и могут применяться такие твердые вспомогательные вещества, как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и тому подобное. Парентеральные композиции могут быть получены в соответствии с методиками, известными в данной области, и в качестве носителя обычно применяется стерильная вода

и необязательно другие ингредиенты, такие как вспомогательные вещества для растворимости. Инъецируемые растворы могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области, где носитель содержит солевой раствор, раствор глюкозы или раствор, содержащий смесь солевого раствора и глюкозы. Дальнейшее описание способов, подходящих для использования при получении фармацевтических композиций по настоящему изобретению, и ингредиентов, пригодных для использования в указанных композициях, представлено в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 издание (под ред. A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990).

Соединения по данному изобретению могут быть введены перорально в диапазоне доз от 0.001 до 1000 мг/кг массы тела млекопитающего (например, человека) в день в однократной дозе или в разделенной общей дозе. Один диапазон доз составляет от 0.01 до 500 мг/кг массы тела в день перорально в однократной дозе или в разделенной общей дозе. Другой диапазон доз составляет от 0.1 до 100 мг/кг массы тела в день перорально в однократной или разделенной общей дозах. Для перорального введения композиции могут быть представлены в виде таблеток или капсул, содержащих от 1.0 до 500 мг активного ингредиента, в частности, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 и 500 мг активного ингредиента для симптоматической корректировки дозы для пациента, подлежащего лечению. Конкретная величина дозы и частота дозирования для любого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и степень тяжести конкретного состояния.

Как отмечено выше, настоящее изобретение также относится к способу предотвращения, лечения или уменьшения интенсивности симптомов когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, шизофрении, L-DOPA-индуцированной дискинезии и воспалении с помощью соединения по настоящему изобретению в комбинации с одним или более терапевтическими агентами, и фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и один или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из агентов, предотвращающих болезнь Альцгеймера, например, ингибиторов бета-секретазы; агонистов M1 mAChR или PAM; агонистов M4 mAChR или PAM; антагонистов mGluR2 или NAM или PAM; лигандов или активаторов ADAM 10; ингибиторов гамма-секретазы, таких как LY450139 и TAK 070; модуляторов

гамма-секретазы; ингибиторов фосфорилирования тау-белка; ингибиторов транспорта глицина; агонистов LXR β ; конформационных модуляторов ApoE4; антагонистов NR2B; модуляторов андрогенных рецепторов; блокаторов образования олигомера A β ; агонистов 5-HT₄, таких как PRX-03140; антагонистов 5-HT₆, таких как GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA-333 и ксалипроден; антагонистов 5-HT_{1a}, таких как лекозотан; ингибиторов p25/CDK5; антагонистов рецептора NK1/NK3; ингибиторов COX-2; ингибиторов LRRK2; ингибиторов HMG-CoA-редуктазы; NSAID, включая ибупрофен; витамин E; антиамилоидных антител (включая антиамилоидные гуманизированные моноклональные антитела), таких как бапинеизумаб, ACC001, CAD106, AZD3102, H12A11V1; противовоспалительных соединений, таких как (R)-флурбипрофен, нитрофлурбипрофен, ND-1251, VP-025, HT-0712 и EHT-202; агонистов PPAR-гамма, таких как пиоглитазон и розиглитазон; антагонистов рецептора CB-1 или обратных агонистов рецептора CB-1, таких как AVE1625; антибиотиков, таких как доксициклин и рифампин; антагонистов рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), таких как мемантин, нерамексан и EVT101; ингибиторов холинэстеразы, таких как галантамин, ривастигмин, донепезил, такрин, фенсерин, ладостигил и ABT-089; средств, усиливающих секрецию гормона роста, таких как ибутаморен, ибутаморена мезилат и капроморелин; антагонистов гистаминовых H₃-рецепторов, таких как ABT-834, ABT 829, GSK 189254 и CEP16795; агонистов или модуляторов AMPA, таких как CX-717, LY 451395, LY404187 и S-18986; ингибиторов PDE IV, включая MEM1414, HT0712 и AVE8112; обратных агонистов GABA_A; ингибиторов GSK3 β , включая AZD1080, SAR502250 и CEP16805; нейронных никотиновых агонистов; селективных агонистов M1; ингибиторов HDAC и лигандов регулирующей аффинность микротрубочек киназы (MARK), или других лекарственных средств, которые воздействуют на рецепторы или ферменты, которые либо повышают эффективность, безопасность, пригодность, либо уменьшают нежелательные побочные действия или токсичность соединений по настоящему изобретению.

Примеры комбинаций соединений по настоящему изобретению включают комбинации с агентами для лечения шизофрении, например, в сочетании с седативными, снотворными средствами, анксиолитиками, антипсихотическими средствами, противотревожными агентами, циклопирролонами, имидазопиридинами, пиразолопиримидинами, слабыми транквилизаторами, агонистами и антагонистами мелатонина, мелатонергическими агентами, бензодиазепинами, барбитуратами, антагонистами 5-HT₂ и тому подобное, такими как: адиназолам, аллобарбитал, алонимид, алпразолам, амисульприд, амитриптилин, амобарбитал, амоксапин, арипипразол, бентазепам, бензоктамин,

бротизолам, бупропион, бусприон, бутабарбитал, буталбитал, капурид, карбоклорал, хлоралбетаин, хлоралгидрат, кломипрамин, клоназепам, клоперидон, клоразепат, хлордиазепоксид, клоретат, хлорпромазин, клозапин, ципразепам, дезипрамин, декскламол, диазепам, дихлоралфеназон, дивалпрокс, дифенгидрамин, доксефин, эстазолам, этхлорвинол, этомидат, фенобам, флунизепам, флупентиксол, флуфеназин, флуразепам, флувоксамин, флуоксетин, фозазепам, глутетимид, галазепам, галоперидол, гидроксизин, имипрамин, литий, лоразепам, лорметазепам, мапротилин, меклоквалон, мелатонин, мефобарбитал, мепробамат, метаквалон, мидафлур, мидазолам, нефазодон, низобамат, нитразепам, нортриптилин, оланзапин, оксазепам, паральдегид, пароксетин, пентобарбитал, перлапин, перфеназин, фенелзин, фенобарбитал, празепам, прометазин, пропофол, протриптилин, квазепам, кветиапин, реклазепам, рисперидон, ролетамид, секобарбитал, сертралин, супроелон, темазепам, тиоридазин, тиотиксен, траказолат, транилципромаин, тразодон, триаолом, трепипам, трицетамид, триклофос, трифлуоперазин, триметозин, тримипрамин, улдазепам, венлафаксин, залеплон, зипрасидон, золазепам, золпидем, их соли и их комбинации и тому подобное, или соединение по настоящему изобретению может быть введено в сочетании с применением физических способов, таких как фототерапия или электрическая стимуляция.

В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению можно применять в комбинации с леводопой (с селективным ингибитором внемозговой декарбоксилазы, таким как карбидопа или бенсеразид, или без такого ингибитора), антихолинергическими агентами, такими как бипериден (необязательно в виде его гидрохлоридной или лактатной соли) и тригексилфенидила (бензгексола) гидрохлоридом, ингибиторами COMT, такими как энтакапон, ингибиторами MAO-B, антиоксидантами, антагонистами рецептора аденозина A2a, холинергическими агонистами, антагонистами NMDA-рецепторов, антагонистами рецепторов серотонина и агонистами рецептора допамина, такими как алентемол, бромкриптин, фенолдопам, лизурид, наксаголид, перголид и прамипексол. Следует понимать, что агонист допамина может быть в форме фармацевтически приемлемой соли, например гидробромида алентемола, мезилата бромокриптина, мезилата фенолдопама, наксаголида гидрохлорида и мезилата перголида.

В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению можно применять в комбинации с соединением из следующих типов нейролептических агентов нейролептиков: фенотиазина, тиоксанта, гетероциклического дибензазепина, бутирофенона, дифенилбутилпиперидина и индолона. Подходящие примеры

фенотиазинов включают хлорпромазин, мезоридазин, тиоридазин, ацетофеназин, флуфеназин, перфеназин и трифлуоперазин. Подходящие примеры тиоксантенов включают хлорпротиксен и тиотиксен. Примером дибензазепина является клозапин. Примером бутирофенона является галоперидол. Примером дифенилбутилпиперидина является пимозид. Примером индолона является молиндолон. Другие нейролептические агенты включают локсапин, сульпирид и рисперидон. Следует понимать, что нейролептические агенты при использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут быть в форме фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорид хлорпромазина, безилат мезоридазина, гидрохлорид тиоридазина, малеат ацетофеназина, гидрохлорид флуфеназина, энантат флуфеназина, деканоат флуфеназина, гидрохлорид трифторперазина, гидрохлорид тиотиксена, деканоат галоперидола, сукцинат локсапина и гидрохлорид молиндола. Перфеназин, хлорпротиксен, клозапин, галоперидол, пимозид и рисперидон обычно используют в несолевой форме. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с ацетофеназином, алентемолом, арипипразолом, амисульпридом, бензогексолом, бромокриптином, бипериденом, хлорпромазином, хлорпротиксеном, клозапином, диазепамом, фенолдопамом, флуфеназином, галоперидолом, леводопой, леводопой с бензеразидом, леводопой с карбидопой, лизуридом, локсапином, мезоридазином, молиндолоном, наксаголидом, оланзапином, перголидом, перфеназином, пимозидом, прамипексолом, кветиапином, рисперидоном, сульпиридом, тетрабеназином, тригексифенидилом, тиоридазином, тиотиксеном, трифторперазином или зипрасидоном.

Примеры комбинаций соединений по настоящему изобретению включают комбинации с агентами для лечения боли, например, нестероидными противовоспалительными средствами, такими как аспирин, диклофенак, дуфлунизал, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, напроксен, оксапрозин, пироксикам, сулиндак и толметин; ингибиторами COX-2, такими как целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, 406381 и 644784; агонистами CB-2, такими как 842166 и SAB378; антагонистами VR-1, такими как AMG517, 705498, 782443, PAC20030, V114380 и A425619; антагонистами рецептора брадикинина B1, такими как SSR240612 и NVPSAA164; блокаторами и антагонистами натриевых каналов, такими как VX409 и SPI860; ингибиторами синтазы оксида азота (NOS) (в том числе ингибиторами iNOS и nNOS), такими как SD6010 и 274150; антагонистами сайта глицина, включающими лакозамид; нейронными никотиновыми агонистами, такими как ABT 894; антагонистами

NMDA, такими как AZD4282; открывателями (активаторами) калиевых каналов; антагонистами рецептора AMPA/каината; бокаторами кальциевых каналов, такими как зиконотид и NMED160; модуляторами рецептора Ю GABA-A (например, агонистом рецептора GABA-A); ингибиторами матриксных металлопротеиназ (MMP); тромболитическими агентами; опиодными анальгетиками, такими как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, пропоксифен; ингибирующим фактором нейтрофилов (NIF); прамипексолом, ропиниролом; антихолинергическими средствами; амантадином; ингибиторами моноаминоксидазы В15 ("MAO-B"); агонистами или антагонистами 5-HT-рецептора; антагонистами mGlu5, такими как AZD9272; альфа-агонистами, такими как AGN XX/YY; нейронными никотиновыми агонистами, такими как ABT894; агонистами или антагонистами NMDA-рецептора, такими как AZD4282; антагонистами NK1; селективными ингибиторами обратного захвата серотонина ("SSRI") и/или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина ("SSNRI"), такими как дулоксетин; трициклическими антидепрессантами лекарственными средствами; модуляторами норэпинефрина; литием; валпроатом; габапентином; прегабалином, ризатриптаном; золмитриптаном; наратриптаном и суматриптаном.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в комбинации с соединениями, полезными для улучшения качества сна и предупреждения и лечения нарушений сна и расстройств сна, включая, например, седативные, снотворные, анксиолитические, антипсихотические, успокоительные агенты, антигистамины, бензодиазепины, барбитураты, циклопирролоны, антагонисты орексина, антагонисты альфа-1, агонисты GABA, антагонисты 5HT-2, включая антагонисты 5HT-2A и антагонисты 5-HT2A/2C, антагонисты гистамина, включая антагонисты H3-гистаминового рецептора, обратные агонисты H3-гистаминового рецептора, имидазопиридины, легкие транквилизаторы, агонисты и антагонисты мелатонина, мелатонергические агенты, другие антагонисты орексина, агонисты орексина, агонисты и антагонисты прокинетицина, пиразолопиримидины, антагонисты кальциевых каналов Т-типа, тиазолопиридины и тому подобное, такие как адиназолам, аллобарбитал, алонимид, алпразолам, амитриптилин, амобарбитал, амоксапин, армодафинил, APD-125, бентазепам, бензоктамин, бротизолам, бупропион, бусприон, бутабарбитал, буталбитал, капроморелин, капурид, карбоклорал, хлоралбетаин, хлоралгидрат, хлордiazепоксид, кломипрамин, клоназепам, клоперидон, клоразепат, клоретат, клозапин, коназепам, ципразепам, дезипрамин, декскламо, диазепам, дихлоралфеназон, дивалпроекс, дифенгидрамин, доксепин, EDM-281014,

эпливансерин, эстазолам, эсзопиклон, этхлоринол, этомидат, фенобам, флунитразепам, флуразепам, флувоксамин, флуоксетин, фозазепам, габоксадол, глутетимид, галазепам, гидроксизин, ибутаморен, имипрамин, индиплон, литий, лоразепам, лорметазепам, LY156735, мапротилин, MDL-100907, меклоквалон, мелатонин, мефобарбитал, мепробамат, метаквалон, метиприлон, мидафлур, мидазолам, модафинил, нефазодон, NGD-2-73, низобамат, нитразепам, нортриптилин, оксазепам, паральдегид, пароксетин, пентобарбитал, перлапин, перфеназин, фенелзин, фенобарбитал, празепам, прометазин, пропофол, протриптилин, квазепам, рамелтеон, реклазепам, ролетамид, секобарбитал, сертралин, супроклон, TAK-375, темазепам, тиоридазин, тиагабин, траказолат, транилципромаин, тразодон, триазолам, трепипам, трицетамид, триклофос, трифлуоперазин, триметозин, тримипрамин, улдазепам, венлафаксин, залеплон, золазепам, зопиклон, золпидем, их соли и их комбинации и тому подобное, или соединение по настоящему изобретению можно вводить в сочетании с применением физических способов, таких как фототерапия или электрическая стимуляция.

Соединения по настоящему изобретению полезны для лечения умеренной и тяжелой деменции альцгеймеровского типа отдельно или в сочетании с антагонистом рецептора NMDA, таким как мемантин, или в сочетании с ингибитором ацетилхолинэстеразы (AChEI), таким как донепезил.

Соединения по настоящему изобретению полезны для лечения слабой или умеренной деменции альцгеймеровского типа отдельно или в сочетании с галантамином, ривастигмином или донепезилом.

Соединения по настоящему изобретению полезны для лечения деменции, связанной с болезнью Паркинсона, отдельно или в сочетании с ривастигмином.

Соединения по настоящему изобретению полезны для лечения моторных флуктуаций у пациентов с прогрессирующей болезнью Паркинсона отдельно или в комбинации с карбидопой и леводопой.

При введении в комбинированной терапии по изобретению пациенту терапевтические агенты в комбинации, или фармацевтическая композиция, или композиции, содержащие терапевтические агенты, могут быть введены в любом порядке, например, последовательно, одновременно, вместе, параллельно, и тому подобное. Количество различных активных веществ при такой комбинированной терапии может быть разным (разные величины дозы) или одинаковым (одинаковый размер дозы). Соединение по изобретению и дополнительный терапевтический агент могут присутствовать в

фиксированных количествах (размерах дозы) в единичной дозированной единице (например, в капсуле, таблетке и т.п.).

Активность заявленных соединений в качестве позитивных аллостерических модуляторов (РАМ) $\alpha 7$ nAChR может быть протестирована с использованием анализов, известных в данной области. РАМ $\alpha 7$ nAChR, описанные здесь, обладают активностью в автоматизированном функциональном электрофизиологическом пэтч-кламп анализе, как описано в примерах. Анализ проводили с использованием IonFlux HT в конфигурации «whole-cell». См. Golden *et al. Assay Drug Dev. Technol.* (2011) 9:608-619. Соединения оценивали по их способности модулировать функцию $\alpha 7$ nAChR человека, стабильно экспрессирующихся в клеточной линии НЕК как в присутствии, так и в отсутствие природного $\alpha 7$ -агониста ацетилхолина. При выполнении серии таких измерений при различных концентрациях, была определена эффективная концентрация РАМ $\alpha 7$ nAChR (EC_{50}). См. Spencer *et al. Assay Drug Dev. Technol.* (2012) 10:313-324.

Настоящее изобретение также включает способы получения соединений формулы I. Соединения по настоящему изобретению могут быть легко получены в соответствии со следующими схемами реакции и примерами или их модификациями с использованием легко доступных исходных материалов, реагентов и общепринятых способов синтеза. В этих реакциях также возможно использовать варианты, которые известны специалистам в данной области техники, но не упомянуты более подробно. Кроме того, другие способы получения соединений по изобретению будут очевидны специалисту в данной области техники в свете следующих реакционных схем и примеров. Если не указано иное, все переменные являются такими, как определено выше. Следующие схемы реакций и примеры служат только для иллюстрации изобретения и его практического осуществления.

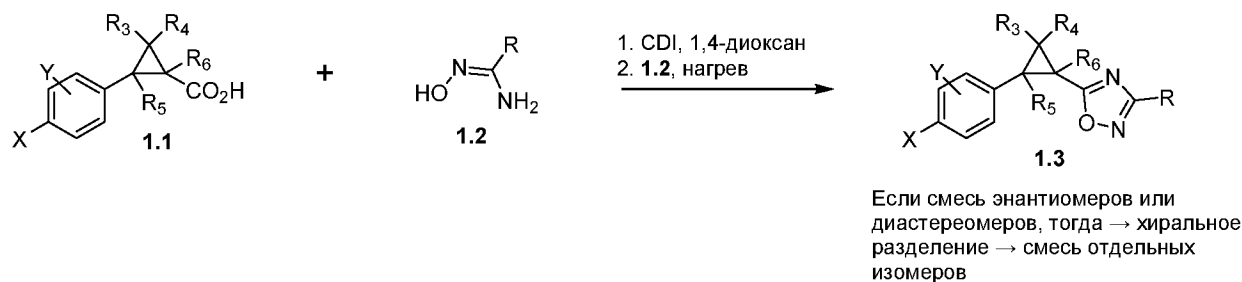
Общие схемы

Соединения по настоящему изобретению могут быть легко получены в соответствии со следующими схемами и конкретными примерами или их модификациями с использованием легко доступных исходных материалов, реагентов и известных способов синтеза. В этих реакциях также возможно использовать варианты, которые сами по себе известны специалистам в данной области техники, но не приведены более подробно. Общие способы для получения заявленных соединений в этом изобретении могут быть

легко поняты и оценены специалистом в данной области техники после просмотра следующих схем.

Множество соединений по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 1, в которой кислоту **1.1** подвергают взаимодействию с CDI в 1,4-диоксане и затем обрабатывают амидоксимом **1.2** в 1,4-диоксане при повышенной температуре с получением продукта **1.3**. В этом превращении могут быть использованы другие связывающие реагенты, такие как EDC и HOAt, и растворители, такие как толуол. Если **1.3** представляет собой смесь энантимеров или диастереомеров, смесь может быть разделена с помощью хиральной хроматографии. Альтернативно, **1.1** и **1.2** могут быть использованы в качестве отдельных энантимеров или диастереомеров с получением **1.3**, обогащенного одним энантимером или диастереомером. Могут также применяться другие способы образования оксадиазола, такие как взаимодействие соответствующего сложного эфира кислоты **1.1** с амидоксимом **1.2** в присутствии карбоната калия (или других оснований) в этаноле (или других растворителях) при повышенной температуре, или путем взаимодействия кислоты **1.1** с амидоксимом **1.2** в присутствии EDC и HOAt с последующим добавлением ТЗР к реакционной смеси, или обработкой выделенного промежуточного соединения TBAF в тетрагидрофуране.

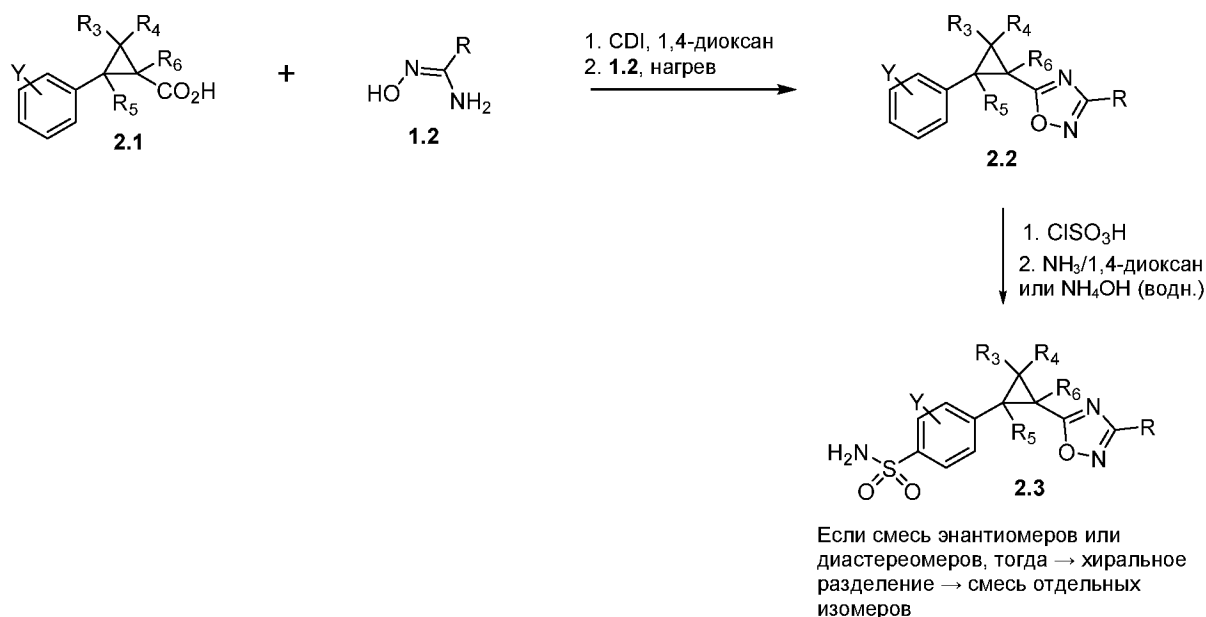
СХЕМА 1



Аналогичным образом дополнительные соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 2, в которой кислоту **2.1** сначала подвергают взаимодействию с CDI в 1,4-диоксане и затем обрабатывают амидоксимом **1.2** в 1,4-диоксане при повышенной температуре с получением продукта **2.2**. Если **2.2** представляет собой смесь энантимеров или диастереомеров, смесь может быть разделена с помощью хиральной хроматографии. Альтернативно, **2.1** и **1.2** могут быть использованы в качестве отдельных энантимеров или диастереомеров с получением **2.2**, обогащенного одним энантимером или диастереомером. Затем оксадиазол **2.2** сульфонируют обработкой чистой хлорсульфоновой кислотой (или смесью галогенированного растворителя и

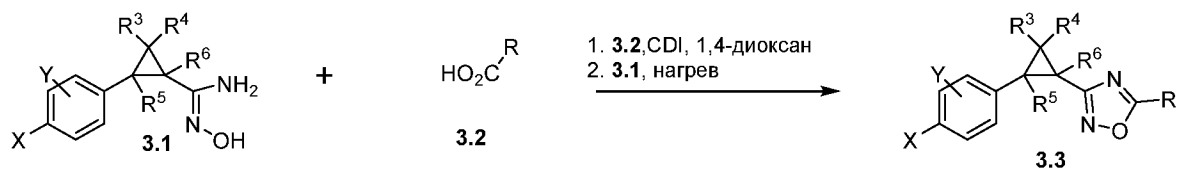
хлорсульфоновой кислоты) с последующей обработкой полученного сульфонилхлорида раствором аммиака в растворителе (например, воде, 1,4-диоксане, тетрагидрофуране, метаноле) с получением сульфонамидного продукта **2.3**.

СХЕМА 2



Дополнительные соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 3, в которой циклопропановое промежуточное соединение **3.1** представляет собой амидоксим. Кислоту **3.2** подвергают взаимодействию с CDI в 1,4-диоксане и затем обрабатывают амидоксимом **3.1** и нагревают при повышенной температуре с получением продукта **3.3**.

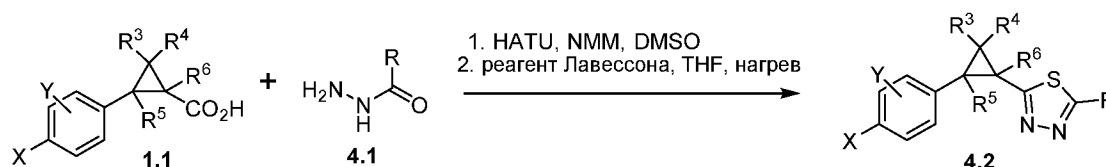
СХЕМА 3



Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 4, в которой кислоту **1.1** подвергают взаимодействию с ацилгидразином **4.1** в присутствии NATU и NMM. Для осуществления этого превращения могут быть использованы другие реагенты и условия связывания. Полученный гидразид затем

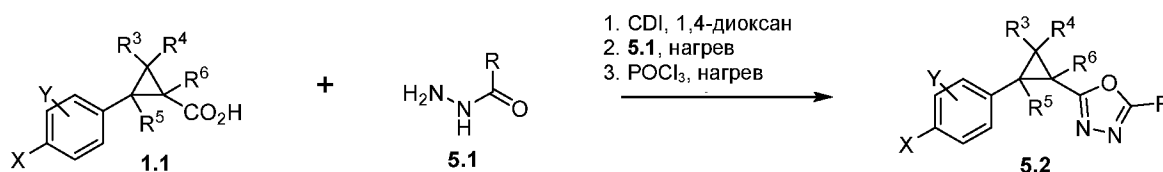
обрабатывают реагентом Лавессона и нагревают при повышенной температуры с получением продукта тиадиазола **4.2**. Для этого превращения могут быть использованы другие тионирующие реагенты, такие как P_4S_{10} и гексаметилдисилоксан или гексаметилдисилатиан, и растворители, такие как 1,4-диоксан. Кроме того, дегидратирующие реагенты, такие как PTSA, могут быть использованы для содействия образованию гетероцикла после тионирования.

СХЕМА 4



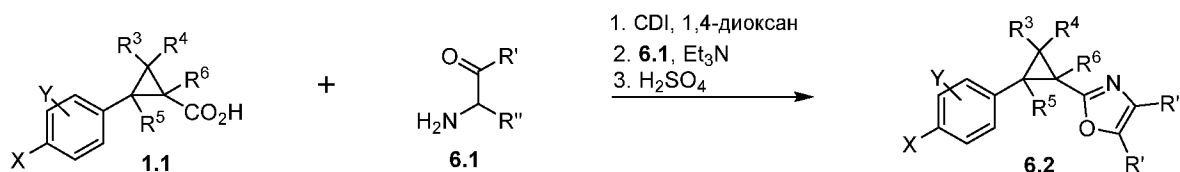
Другие соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 5, в которой кислоту **1.1** подвергают взаимодействию с CDI в 1,4-диоксане и затем обрабатывают ацилгидразином **5.1** при повышенной температуре с последующей дегидратацией полученного амида обработкой оксихлоридом фосфора (V) при повышенной температуре с получением продукта **5.2**. Для осуществления этого превращения могут быть использованы другие реагенты и условия связывания. Другие дегидратирующие реагенты, такие как реагент Берджесса или трифликовый ангидрид, также могут быть использованы для этого превращения.

СХЕМА 5



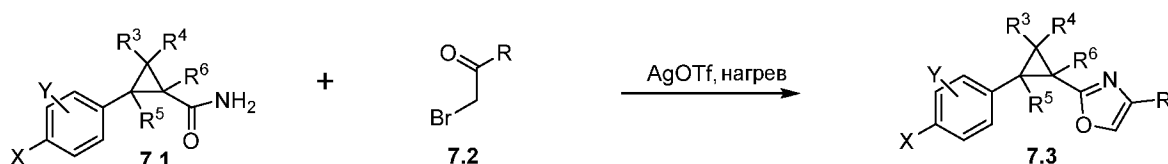
Некоторые оксазолсодержащие соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 6, в которой кислоту **1.1** подвергают взаимодействию с CDI в 1,4-диоксане и затем обрабатывают аминокетоном **6.1** с последующей циклодегидратацией полученного амида обработкой серной кислотой для получения продукта **6.2**. Для осуществления этого превращения могут быть использованы другие реагенты и условия связывания и дегидратации.

СХЕМА 6



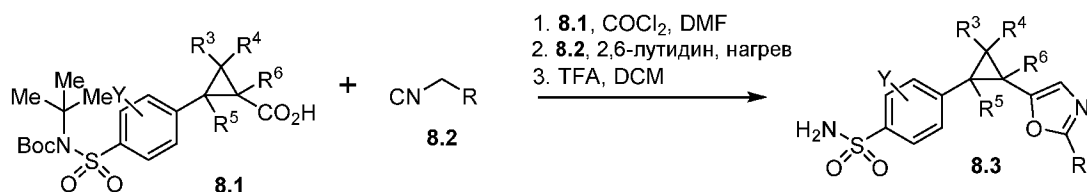
Кроме того, другие оксазолсодержащие соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 7, в которой амид **7.1** подвергают взаимодействию с галокетоном **7.2** в присутствии трифторметансульфоната серебра при повышенной температуре с получением продукта **7.3**. Для осуществления этого превращения могут быть использованы другие мягкие кислоты Льюиса, такие как диэтиловый эфират трехфтористого бора и галогениды, такие как хлорид или йодид. Кроме того, дегидратирующие реагенты могут быть использованы для завершения образования оксазола после связывания **7.1** и **7.2**.

СХЕМА 7



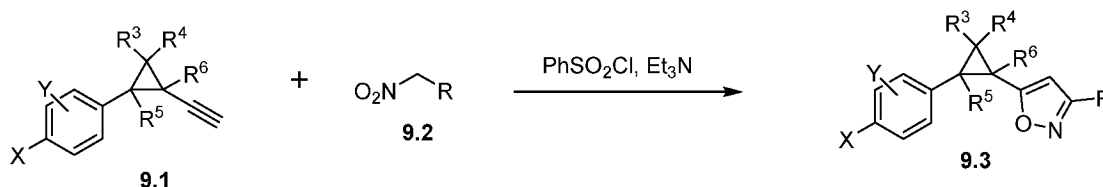
Дополнительные оксазолсодержащие соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 8, в которой кислоту **8.1** сначала обрабатывают оксалилхлоридом и DMF с последующей реакцией полученного хлорангидрида с изоцианидом **8.2** в присутствии 2,6-лутидина при повышенной температуре, и полученный оксазол обрабатывали трифторуксусной кислотой для удаления *трет*-бутил и *трет*-бутилкарбаматных групп, защищающих группы, с получением продукта **8.3**. Для осуществления этих преобразований могут быть использовать другие основания, условия связывания и кислоты, такие как HCl.

СХЕМА 8



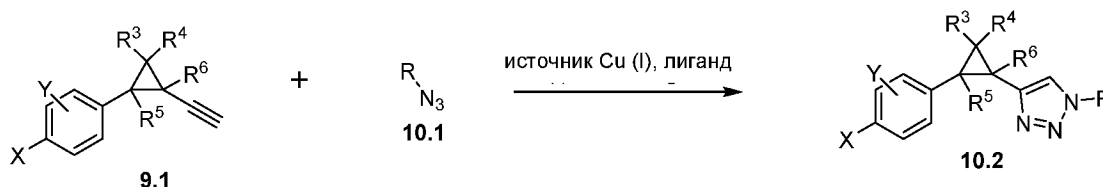
Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 9, в которой алкин **9.1** участвует в [3+2] циклоприсоединении с нитрилоксидом (образован *in situ* обработкой нитроалкана **9.2** бензолсульфонилхлоридом в присутствии триэтиламина) с получением изоксазола **9.3**. Для осуществления этого превращения могут быть использованы другие предшественники нитрилоксида, такие как оксимы или хлороксимы, активирующие реагенты для нитроалканов, такие как POCl_3 , и основания, такие как пиридин.

СХЕМА 9



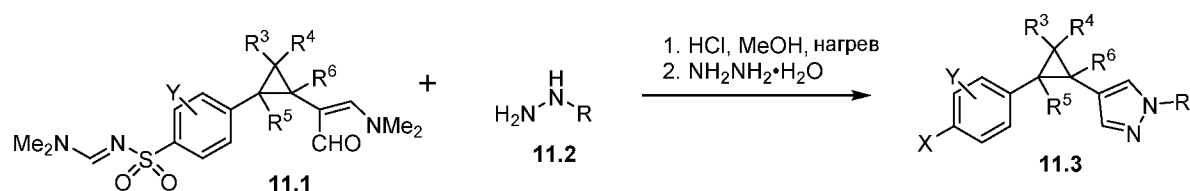
Некоторые триазолсодержащие соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 10, в которой алкин **9.1** участвует в катализируемом медью [3+2] диполярном циклоприсоединении с азидом **10.1** в присутствии источника меди (I) и соответствующего лиганда для получения триазола **10.2**.

СХЕМА 10



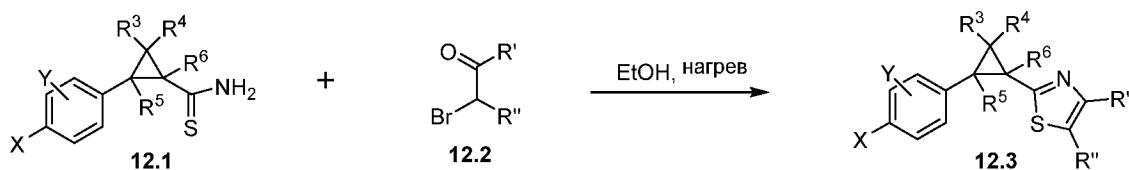
Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 11, в которой альдегид **11.1** подвергают взаимодействию с гидразином **11.2** в присутствии HCl в метаноле при повышенной температуре с последующим удалением формамидиновой защитной группы обработкой гидразингидратом с получением пиразола **11.3**.

CXEMA 11



Другие соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 12, в которой тиаомид **12.1** подвергают взаимодействию с галокетоном **12.2** в этаноле при повышенной температуре с получением продукта **12.3**. Как и в Схеме 7, мягкие кислоты Льюиса и другие галогениды и растворители могут быть использованы для осуществления этого превращения. Кроме того, могут быть использованы дегидратирующие реагенты для облегчения образования гетероцикла после связывания **12.1** и **12.2**.

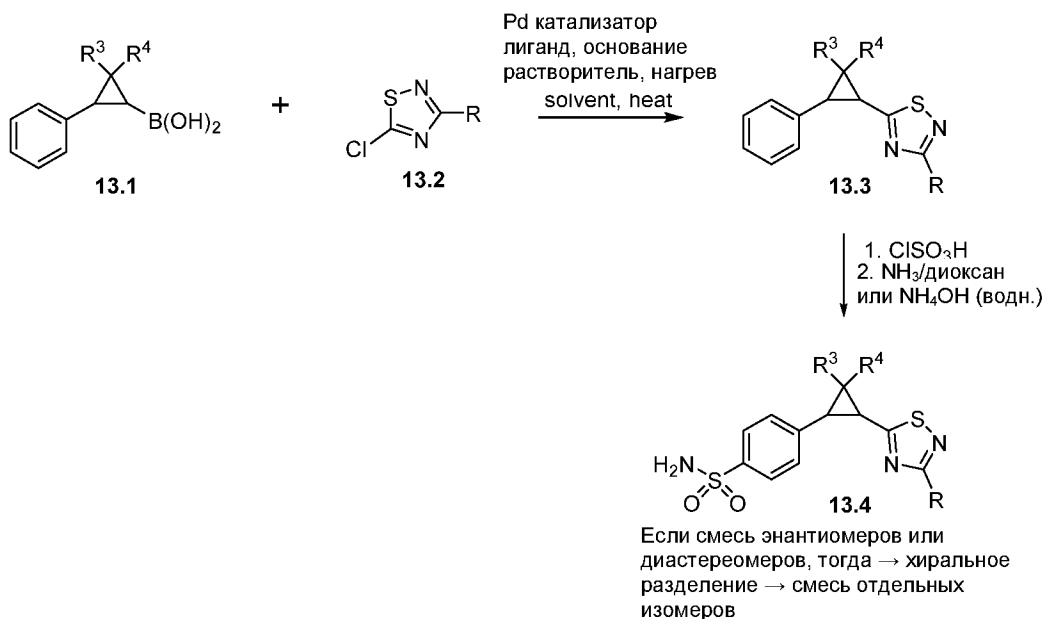
CXEMA 12



Ряд соединений по настоящему изобретению может быть получен в соответствии со Схемой 13, в которой бороновую кислоту **13.1** подвергают взаимодействию с гетероарилхлоридом **13.2** в катализируемых палладием условиях с получением продукта **13.3**. В этой реакции может быть использовано множество различных катализаторов (в том числе содержащих другие металлы, такие как никель), лигандов, оснований и растворителей. В качестве альтернативы бороновой кислоте **13.1** также могут быть использованы боронатные эфиры или другие производные бороновой кислоты, а также различные варианты замены гетероарилхлорида **13.2**, включая бромиды, йодиды, трифлаты или тозилаты. Затем тиадиазол **13.3** сульфонируют обработкой чистой хлорсульфоновой кислотой (или смесью галогенированного растворителя и хлорсульфоновой кислоты) с последующей обработкой полученного сульфонилхлорида раствором аммиака в растворителе (например, воде, 1,4-диоксане, тетрагидрофуране,

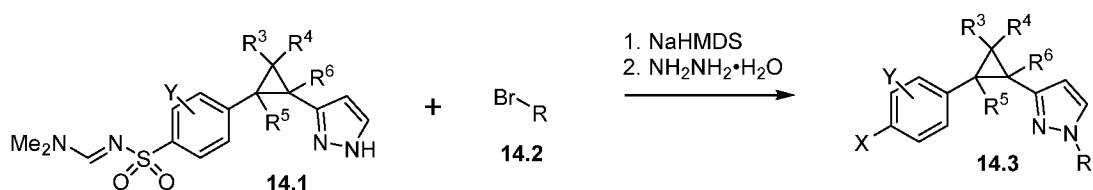
метаноле) с получением сульфонамидного продукта **13.4**. Если **13.4** представляет собой смесь энантимеров или диастереомеров, смесь может быть разделена с помощью хиральной хроматографии. Альтернативно, **13.1**, **13.2** и **13.3** могут быть использованы в качестве отдельных энантимеров или диастереомеров для получения **13.4**, обогащенного одним энантимером или диастереомером.

CXEMA 13



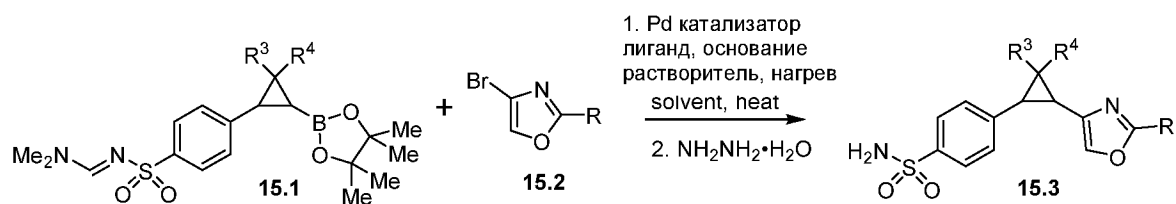
Другие соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 14, в которой пиразол **14.1** обрабатывают NaHMDS и затем подвергают взаимодействию с алкил (или гетероалкил, или циклоалкил, или гетероциклил) бромидом **14.2** с последующей обработкой гидразингидратом с получением продукта **14.3**. В этом способе могут быть использованы заменители бромиды **14.2**, в том числе соответствующие хлорид, йодид, мезилат, тозилат или трифлат, и другие основания, такие как LDA , NaNH или *tert*-бутоксид калия.

CXEMA 14



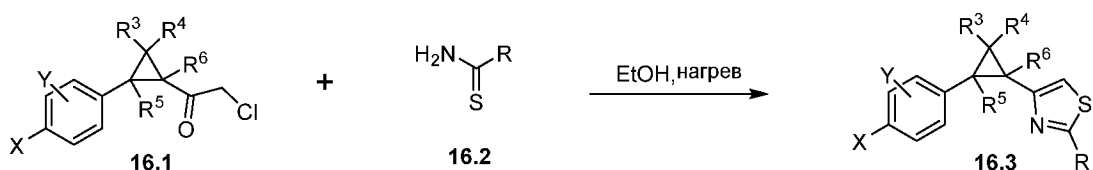
Кроме того, некоторые соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 15, в которой боронатный эфир **15.1** подвергают взаимодействию с гетероарилбромидом **15.2** в катализируемых палладием условиях с последующей обработкой гидразингидратом с получением продукта **15.3**. В качестве альтернативы бороновой кислоте **15.1** также могут быть использованы боронатные эфиры или другие производные бороновой кислоты, а также различные альтернативы гетероарилхлориду **15.2**, включая бромиды, йодиды, трифлаты или тозилаты. В этой реакции могут быть использованы различные катализаторы (включая другие металлы, такие как никель), лиганды, основания и растворители.

СХЕМА 15



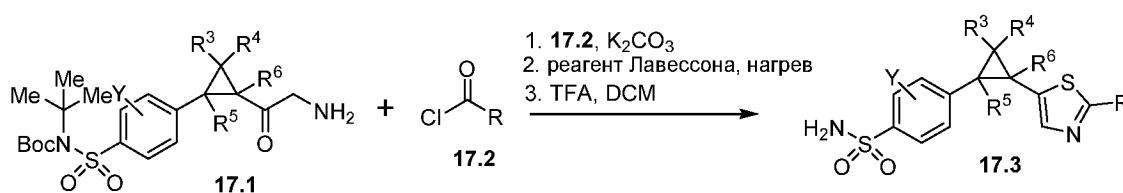
Некоторые тиазолсодержащие соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 16, в которой галокетон **16.1** подвергают взаимодействию с тиамидом **16.2** в этаноле при повышенной температуре с получением продукта **16.3**. Подобно Схемам 7 и 12, мягкие кислоты Льюиса и другие галогениды и растворители также могут быть использованы для осуществления этого превращения. Кроме того, могут быть использованы дегидратирующие реагенты для завершения образования гетероцикла после связывания **16.1** и **16.2**, и аминовое основание может быть включено в связывающую кислоту, образованную во время реакции. Амидиновый вариант **16.2** может быть использован для получения соответствующего имидазола, который затем может быть *N*-алкилирован обработкой алкилгалогенидом в присутствии основания.

СХЕМА 16



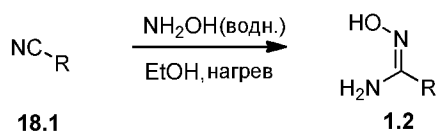
Кроме того, другие тиазолсодержащие соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 17, в которой амин **17.1** подвергают взаимодействию с ацилхлоридом **17.2** в присутствии карбоната калия, и полученный амид обрабатывают реагентом Лавессона при повышенной температуре с последующей обработкой трифторуксусной кислотой с получением тиазола **17.3**. В этих преобразованиях могут использоваться другие основания, тионирующие реагенты и кислоты.

СХЕМА 17



Некоторые полезные синтетические промежуточные соединения, такие как амидоксим **1.2**, могут быть получены в соответствии со Схемой 18, в которой нитрил **18.1** обрабатывают гидроксиламином при повышенной температуре с получением амидоксима **1.2**. Другие растворители и формы гидроксиламина (такие как гидрохлоридная соль, если эта форма используется, то подходящее основание, такое как карбонат натрия, также может быть включено в реакционную смесь) могут быть использованы в этом превращении.

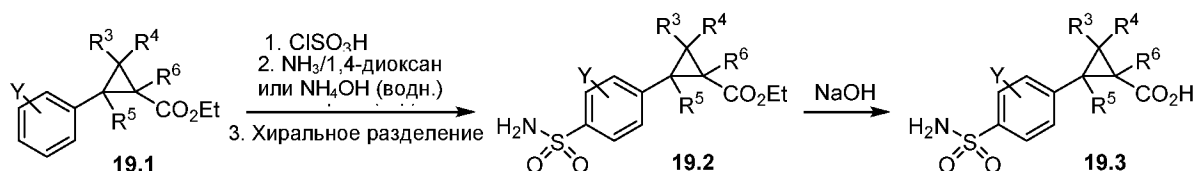
СХЕМА 18



Полезные синтетические промежуточные соединения, такие как **19.3**, могут быть получены в соответствии со Схемой 19. Последовательность начинается с сульфонирования сложного эфира **19.1** обработкой чистой хлорсульфоновой кислотой (или смесью галогенированного растворителя и хлорсульфоновой кислоты) с последующей обработкой полученного сульфонилхлорида раствором аммиака в растворителе (например, воде, 1,4-диоксане, тетрагидрофуране, метаноле) и хиральным разделением изомерной смеси с получением энантиомерно чистого сульфонамида **19.2**.

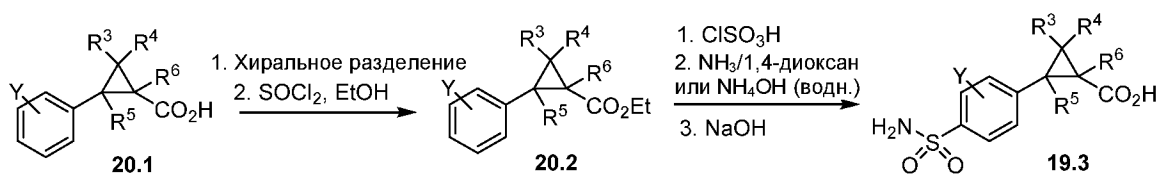
Сложный эфир **19.2** затем может быть омылен обработкой гидроксидом натрия с получением кислоты **19.3**. В этом превращении могут быть использованы другие основания, такие как гидроксид лития или триметилсиланолат калия.

СХЕМА 19

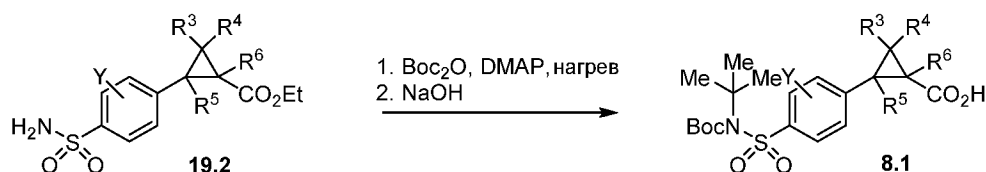


Другой подход к промежуточным соединениям, подобным **19.3**, проиллюстрирован на Схеме 20. Последовательность начинается с хирального разделения изомерной смеси кислоты **20.1** с последующей этерификацией полученной энантиомерно чистой кислоты путем обработки тионилхлоридом в этаноле с получением сложного эфира **20.2**. Затем сложный эфир **20.2** сульфонируют обработкой чистой хлорсульфоновой кислотой (или смесью галогенированного растворителя и хлорсульфоновой кислоты) с последующей обработкой полученного сульфонилхлорида раствором аммиака в растворителе (например, воде, 1,4-диоксане, тетрагидрофуране, метаноле). Омылением полученного сульфонамида затем получают кислоту **19.3**. В этой последовательности могут быть использованы другие способы этерификации, такие как использование алкилгалогенида и основания и других оснований для омыления.

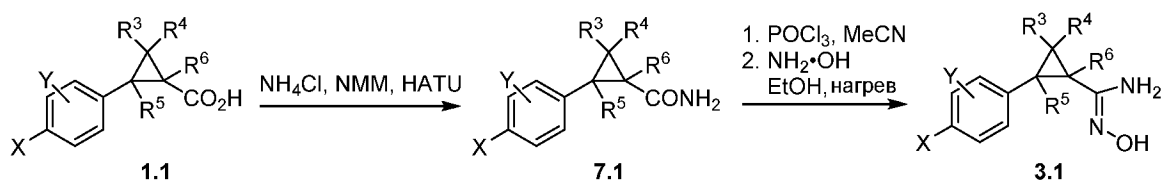
СХЕМА 20



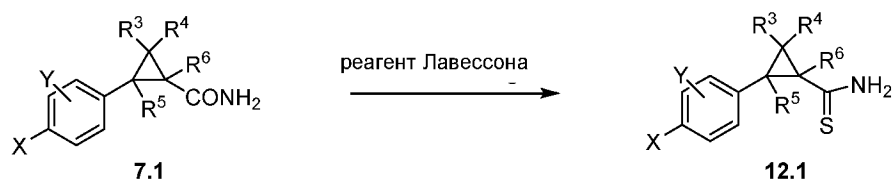
Промежуточные соединения, такие как **8.1**, могут быть получены в соответствии со Схемой 21. Сульфонамид **19.2** обрабатывают ди-*трет*-бутилдикарбонатом в присутствии DMAP при повышенной температуре с последующим омылением полученного бис-защищенного сульфонамида с получением кислоты **8.1**. В этой последовательности могут быть использованы другие стандартные условия омыления.

СХЕМА 21

Промежуточные соединения, такие как амидоксим **3.1**, могут быть получены в соответствии со Схемой 22. Эта последовательность начинается с кислоты **1.1**, которую преобразуют в амид **7.1** путем связывания с хлоридом аммония в присутствии HATU и NMM (для этой реакции также могут использоваться другие связывающие реагенты и основания). Затем амид **7.1** дегидратируют с помощью POCl_3 (также могут быть использованы другие дегидратирующие реагенты) с последующей обработкой полученного нитрила гидроксиламином с получением амидоксима **3.1**.

СХЕМА 22

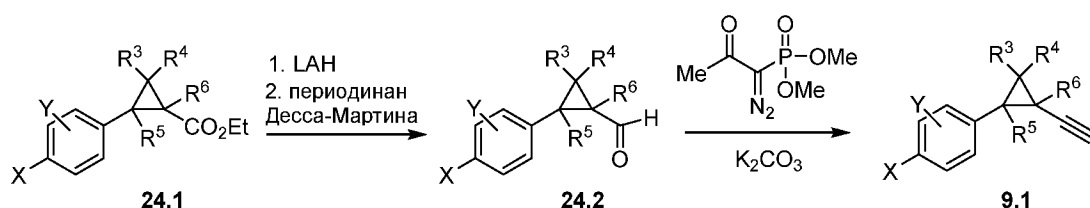
Промежуточные соединения, такие как **12.1** в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии со Схемой 23, в которой амид **7.1** обрабатывают реагентом Лавессона с получением тиоамида **12.1**. Для этого преобразования могут быть использованы другие тионирующие реагенты. Тиоамид **12.1** можно использовать в качестве промежуточного соединения в схемах по настоящему изобретению, которые включают соединения, аналогичные **12.1**.

СХЕМА 23

Промежуточные соединения, такие как алкин **9.1**, могут быть получены в соответствии со Схемой 24. Сложный эфир **24.1** восстанавливают обработкой LAH, и полученный спирт

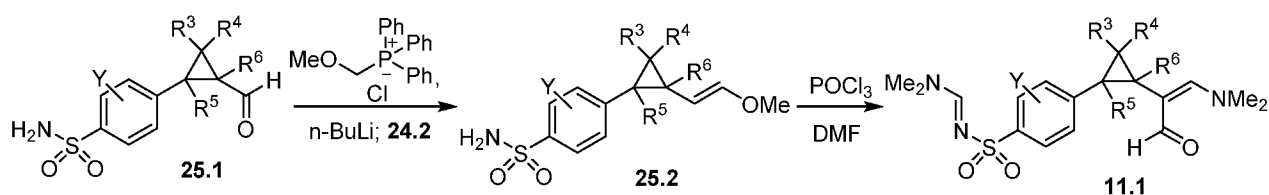
окисляют путем обработки периодинамом Десса-Мартина с получением альдегида **24.2**. В этих преобразованиях могут использоваться другие восстановители (такие как DIBAL) и окисляющие реагенты (такие как реагент Коллина, PCC или PDC). Альдегид **24.2** затем может быть подвергнут взаимодействию с диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонатом в присутствии карбоната калия с получением алкина **9.1**. В этом преобразовании могут быть использованы другие основания.

СХЕМА 24



Промежуточные соединения, такие как **11.1**, могут быть получены в соответствии со Схемой 25. Последовательность начинается с обработки (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида *n*-бутиллитием при низкой температуре и последующего взаимодействия полученного ильда с альдегидом **25.1** с получением эфира енола **25.2**. Эфир енола **25.2** затем может быть обработан POCl₃ в DMF с получением альдегида **11.1**.

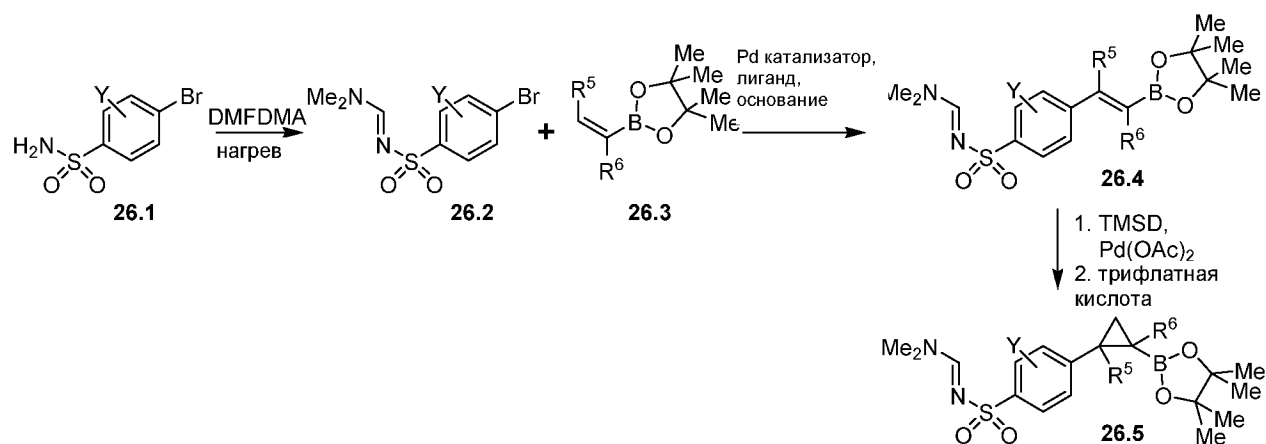
СХЕМА 25



Другие полезные промежуточные соединения, такие как **26.5**, могут быть получены в соответствии со Схемой 26. Последовательность начинается с обработки сульфонамида **26.1** DMF-DMA при повышенной температуре с получением арилбромид **26.2**. Арилбромид **26.2** затем подвергают взаимодействию с алкенилборонатом **26.3** в катализируемых палладием условиях с получением стиренил бороната **26.4**. В этой реакции могут быть использованы различные катализаторы (включая другие металлы, такие как никель), лиганды, основания и растворители. Затем стиренил боронат **26.4**

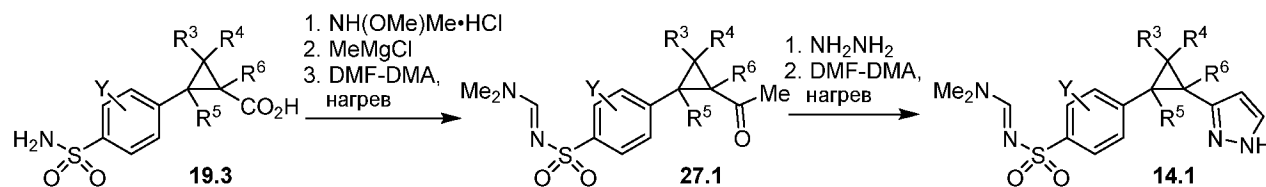
может быть обработан TMSD в присутствии ацетата палладия с последующей обработкой полученного циклопропана трифлатной кислотой с получением циклопропилбороната **26.5**. Другие палладиевые катализаторы (а также медные и родиевые) могут быть использованы в реакции циклопропанирования.

CXEMA 26



Промежуточные соединения, такие как пиразол **14.1**, могут быть получены в соответствии со Схемой 27. Последовательность начинается с обработки кислоты **19.3** гидрохлоридом *N,O*-диметилгидроксиламина с последующим взаимодействием полученного амида Вайнреба с метилмагнийхлоридом и затем обработкой полученного кетона DMF-DMA с получением формамидина **27.1**. Формамидин **27.1** затем может быть обработан гидразином с последующей обработкой DMF-DMA с получением пиразола **14.1**.

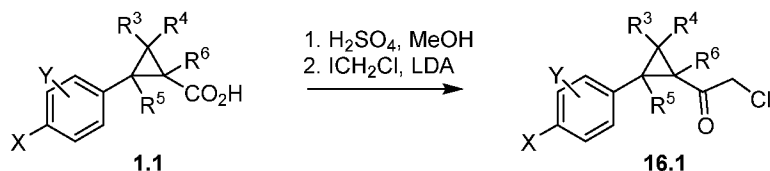
CXEMA 27



Промежуточные соединения галокетона, представляющие интерес, такие как **16.1**, могут быть получены в соответствии со Схемой 28, в которой кислоту **1.1** обрабатывают серной кислотой в присутствии метанола и затем подвергают взаимодействию с полученным

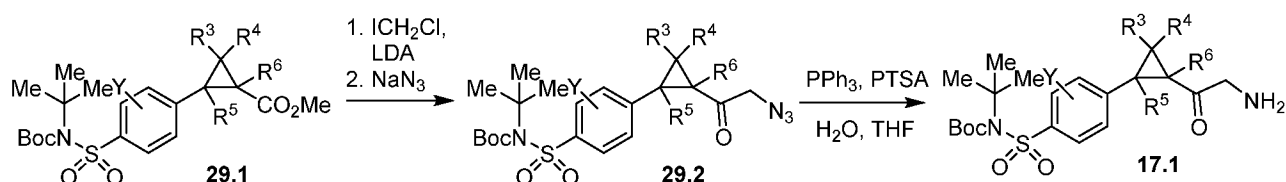
сложным эфиром с хлориодометаном в присутствии LDA с образованием галокетона **16.1**. В этом преобразовании могут быть использованы другие основания.

CXEMA 28



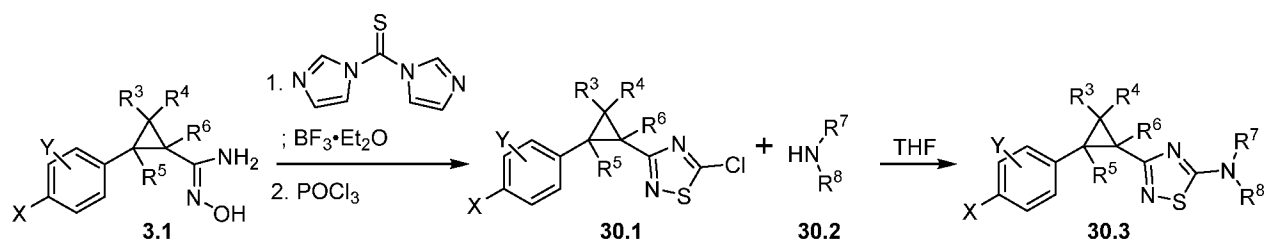
Другие полезные промежуточные соединения, такие как **17.1**, могут быть получены в соответствии со Схемой 29. Последовательность начинается с взаимодействия сложного эфира **29.1** с хлориодометаном в присутствии LDA с последующей обработкой полученного галокетона азидом натрия с получением азида **29.2**. Азид **29.2** можно затем восстановить путем обработки трифенилфосфином в присутствии PTSA в смеси воды и тетрагидрофурана с получением амина **17.1**. В этом превращении могут быть использованы другие восстановительные реагенты, кислоты и растворители.

CXEMA 29



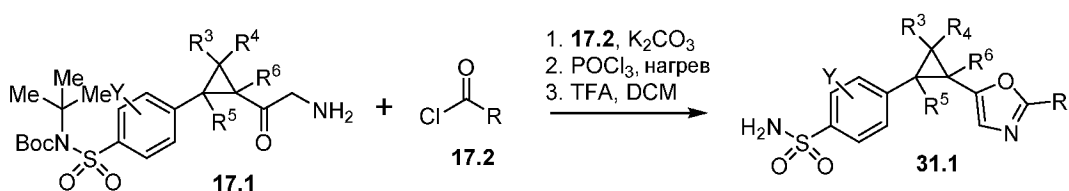
Дополнительные соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 30, в которой амидоксим **3.1** сначала подвергают взаимодействию с 1,1'-тиокарбонилдиимидазолом, а затем обрабатывают диэтиловым эфиром трехфтористого бора с образованием соответствующего тиадиазола, который затем обрабатывают оксихлоридом фосфора с получением хлортиадиазола **30.1**. Для этих превращений могут быть использованы другие кислоты Льюиса и галогенирующие реагенты (такие как PCl_5 , тионилхлорид и *N*-хлорсукцинимид). Хлортиадиазол **30.1** может быть подвергнут взаимодействию с первичным или вторичным амином **30.2** при комнатной или повышенной температуре с получением амниотиадиазола **30.3**. Альтернативно, хлортиадиазол **30.1** может быть подвергнут взаимодействию со спиртами с образованием соответствующего алкокситиадиазола.

СХЕМА 30



Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 31, в которой амин 17.1 подвергают взаимодействию с ацилхлоридом 17.2 в присутствии карбоната калия, и полученный амид обрабатывают оксихлоридом фосфора при повышенной температуре с последующей обработкой трифторуксусной кислотой с получением оксазола 31.1. В этих преобразованиях могут использоваться другие основания, дегидратирующие реагенты и кислоты.

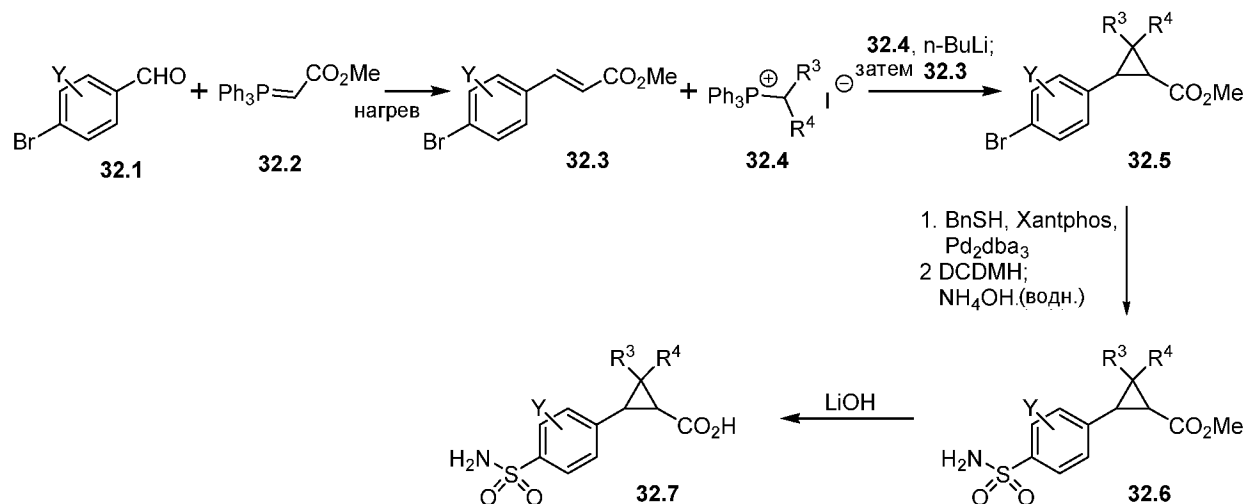
СХЕМА 31



Дополнительные соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 32, которая начинается с олефинирования по Виттигу альдегида 32.1 путем взаимодействия с фосфораном 32.2 при повышенной температуре с получением циннамата 32.3. Затем циннамат 32.3 подвергают взаимодействию с предшественником илида 32.4 в присутствии *n*-бутиллития с получением циклопропана 32.5. Затем циклопропан 32.5 подвергают взаимодействию с фенилметантиолом в присутствии палладиевого катализатора (такого как трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)), лиганда (такого как ксантфос) и основания (такого как *N,N*-диизопропилэтиламин) для преобразования арилбромидов в соответствующий тиоэфир, который затем обрабатывают DCDMH, а затем гидроксидом аммония с получением сульфонамида 32.6. В этих превращениях могут быть использованы другие палладиевые катализаторы или предшественники, лиганды, основания и галогенирующие реагенты (такие как

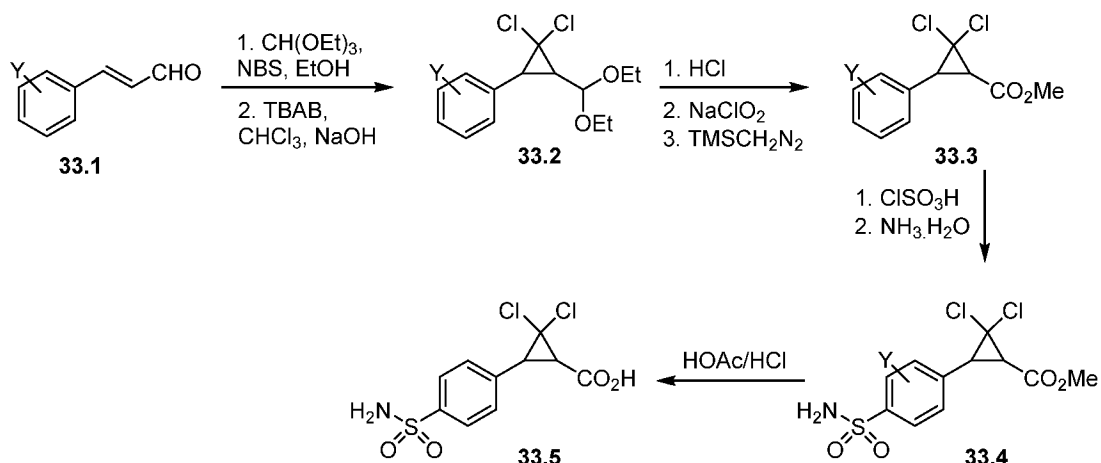
сульфурилхлорид). Омылением метилового эфира сульфонида **32.6** путем обработки гидроксидом лития затем получают кислоту **32.7**.

CXEMA 32



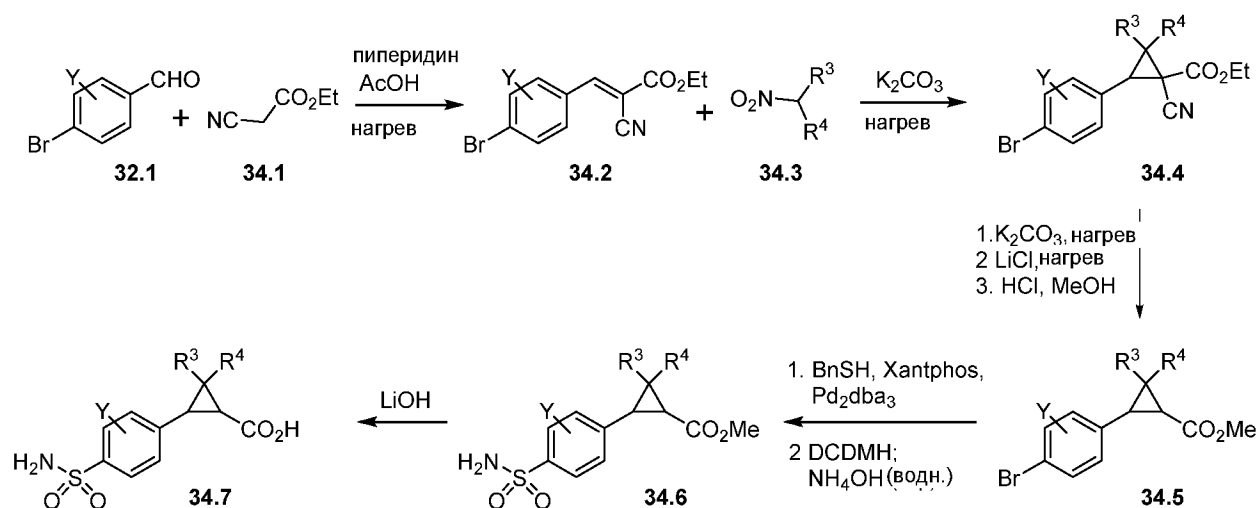
Дополнительные соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 33, которая начинается с защиты альдегида **33.1** в качестве ацетала с последующей обработкой катализатором фазового переноса (таким как ТВАВ) в смеси хлороформа и концентрированного водного сильного основания (такого как гидроксид натрия) с получением дихлорциклопропана **33.2**. Затем дихлорциклопропан **33.2** обрабатывают кислотой (такой как HCl) для удаления ацетала, полученный альдегид окисляют хлоритом натрия (или другими подходящими окислителями, такими как ТРАР) до соответствующей карбоновой кислоты, и эту кислоту преобразуют в метиловый эфир **33.4** путем обработки триметилсилилдиазометаном. Эфир **33.4** затем обрабатывают HCl в уксусной кислоте для получения кислоты **33.5**.

CXEMA 33



Дополнительные соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со Схемой 34, в которой альдегид **32.1** сначала подвергают взаимодействию с цианоацетатом **34.1** в присутствии пиперидина и уксусной кислоты с получением стиренового эфира **34.2**. Затем эфир **34.2** затем подвергают взаимодействию с нитроалканом **34.3** в присутствии основания при повышенной температуре с получением циклопропана **34.4**. Затем циклопропан **34.4** может быть омылен, декарбоксилирован и гидролизован, и присоединенный нитрил гидролизуют с получением метилового эфира **34.5**. Затем метиловый эфир **34.5** подвергают взаимодействию с фенилметантиолом в присутствии палладиевого катализатора (такого как трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)), лиганда (такого как ксантфос) и основания (такого как диизопропилэтиламин) для превращения арилбромида в соответствующий тиоэфир, который затем обрабатывают DCDMH с последующим гидроксидом аммония с получением сульфонамида **34.6**. В этих превращениях могут быть использованы другие палладиевые катализаторы или предкатализаторы, лиганды, основания и галогенирующие реагенты (такие как сульфурилхлорид). Омылением метилового эфира сульфонамида **34.6** путем обработки гидроксидом лития затем получают кислоту **34.7**.

СХЕМА 34



Следует понимать, что соединения и промежуточные соединения в вышеприведенных реакционных схемах могут быть использованы в качестве синтетических промежуточных соединений в других схемах, которые включают аналогичные промежуточные продукты для получения альтернативных соединений по настоящему изобретению.

В некоторых случаях порядок осуществления вышеуказанных реакционных схем может варьироваться для облегчения протекания реакции или для предотвращения появления нежелательных продуктов реакции. Кроме того, для облегчения протекания реакции или для предотвращения появления нежелательных продуктов реакции могут быть использованы различные стратегии выбора защитных групп, известные специалисту в области органического синтеза.

В некоторых случаях конечный продукт может быть дополнительно модифицирован, например, воздействием заместителями. Эти манипуляции могут включать, но не ограничиваются ими, реакции восстановления, окисления, алкилирования, ацилирования и гидролиза, которые обычно известны специалистам в данной области.

Следующие примеры приведены для более полного понимания настоящего изобретения. Эти примеры являются только иллюстративными и не должны истолковываться как ограничивающие изобретение каким-либо образом. В тех случаях, когда образуется рацемическая смесь, энантиомеры могут быть разделены с использованием условий хирального разделения путем SFC с обращенными или нормальными фазами либо после выделения конечного продукта, либо в подходящем промежуточном продукте с последующей обработкой отдельных изомеров индивидуально. Понятно, что альтернативные методики могут также использоваться в синтезе этих ключевых промежуточных продуктов и примеров. При необходимости и где это целесообразно

могут быть использованы асимметричные методики (например, хиральный катализ, вспомогательные вещества). Точный выбор реагентов, растворителей, температур и других условий реакции зависит от характера предполагаемого продукта.

В тексте используется следующая аббревиатура:

Ac	ацетил
AIBN	2,2'-азобисизобутиронитрил
app	кажущийся
aq	водный
Ar	арил
B ₂ (Pin) ₂	бис(пинаколато)диборон
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
BOP	(бензотриазол-1-илокси) <i>трис</i> (диметиламино)фосфония гексафторфосфат
br	уширенный
BSA	альбумин бычьей сыворотки
Bu	бутил
ca	сiгса (приблизительно)
CAN	нитрат аммония-церия (IV)
Cbz	карбоксибензил
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
d	дублет
DABCO	диазабицикло[2.2.2]октан
DAST	(диэтиламино)серы трифторид
dba	дибензилиденацетон
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен

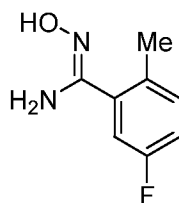
DCE	1,2-дихлорэтан
DCDMH	1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин
dd	двойной дублет
DIBAL	гидрид диизобутилалюминия
DIEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DMEM	среда Игла в модификации Дульбекко (с высоким содержанием глюкозы)
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMF-DMA	<i>N,N</i> -диметилформамид диметилацеталь
DMPU	<i>N,N'</i> -диметилпропиленмочевина
DMSO	диметилсульфоксид
DPBF	1,3-дифенилизобензофуран
dppf	1,1'- <i>бис</i> (дифенилфосфино)ферроцен
EDC	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимид гидрохлорид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
EGTA	этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)- <i>N,N,N',N'</i> -тетрауксусная кислота
экв.	эквиваленты
ESI	ионизация электрораспылением
Et	этил
FBS	фетальная бычья сыворотка
ч	часы
HATU	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N,N'</i> -тетраметилмочевины гексафторфосфат
НЕК	мезонефрос человека

HEPES	<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)пиперазин- <i>N'</i> -(2-этансульфоновая кислота)
HMDS	гексаметилдисилазан
HMTA	гексаметилентетрамин
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
HOBt	1-гидроксибензотриазол
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	Герц
имид	имидазол
<i>i</i> -Pr	изопропил
<i>J</i>	константа взаимодействия
LAH	алюмогидрид лития
LCMS	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
LDA	диизопропиламид лития
<i>m/z</i>	отношение массы к заряду
m	мультиплет
mCPBA	3-хлорпероксибензойная кислота
Me	метил
мин	минуты
MP	макропористый полистирол
Ms	метансульфонил
MTBE	метил <i>трет</i> -бутиловый эфир
MW	молекулярная масса
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NHS	<i>N</i> -гидроксисукцинимид
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
<i>n</i> -HexLi	<i>n</i> -гексиллитий

NMM	<i>N</i> -метилморфолин
NMP	1-метил-2-пирролидинон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
OAc	ацетат
p	пентет
PBPB	пиридиний бромид пербромид
PBS	забуференный фосфатом физиологический раствор
PCC	хлорхромат пиридиния
PDC	дихромат пиридиния
Pd/C	палладий на угле
Ph	фенил
PMBCl	4-метоксибензил хлорид
psi	фунты на квадратный дюйм
<i>p</i> -Ts	<i>пара</i> -толуолсульфонил
PTSA	<i>пара</i> -толуолсульфоная кислота
Py	пиридил
q	квартет
RIC-3	стойкость к ингибиторам холинэстеразы 3
rt	комнатная температура
s	синглет
SEM	2-триметилсилилэтоксиметил
SEMCl	2-триметилсилилэтоксиметилхлорид
SFC	хроматография со сверхкритической подвижной фазой
SM	исходный материал
t	триплет
ТЗР	2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид

TBAB	тетра- <i>n</i> -бутиламмония бромид
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TBDPS	<i>трет</i> -бутилдифенилсилил
TBDPSCl	<i>трет</i> -бутилдифенилсилил хлорид
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
TCCA	трихлоризоцианмочевая кислота
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
Tf	трифторметансульфонил
TCFH	тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат
THF	тетрагидрофуран
TMG	тетраметилгуанидин
TMSD	триметилсилилдиазометан
TPAP	тетрапропиламмоний перрутат
Трисил	2,4,6-триизопропилбензолсульфонил
V/V	соотношение объема к объему
X-Phos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
Ксантфос	(9,9-диметил-9 <i>H</i> -ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1

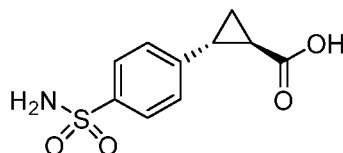


5-Фтор-*N*'-гидрокси-2-метилбензолкарбоксимидамид

5-Фтор-2-метилбензонитрил (1.01 г, 7.47 ммоль) растворяли в этаноле (15 мл) при температуре окружающей среды. Добавляли гидроксиламин (0.550 мл, 8.97 ммоль), и

реакционную смесь нагревали до 90°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 12 ч при 90°C. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 35:65, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 169.1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2



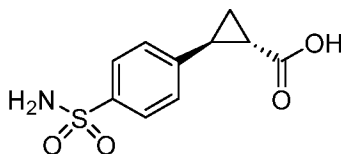
(1R,2R)-2-(4-Сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновая кислота

Стадия А: этил (1R,2R)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилат

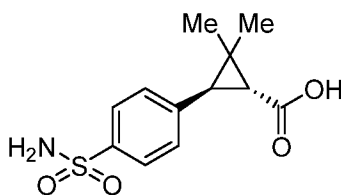
К перемешанному раствору этил *транс*-2-фенилциклопропанкарбоксилата (700 г, 3.68 моль) в хлороформе (6 л) при 0°C добавляли хлорсульфоновую кислоту (2.45 л, 36.8 моль) по каплям. Полученную в результате смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали в течение 2 ч, затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, и реакцию останавливали добавлением воды (3 л). Полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 3 л), и объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (15 л), и добавляли по каплям раствор гидроксида аммония (30%, 2.1 л, 18.0 моль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин при температуре окружающей среды и затем разбавляли водой (10 л). Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 л), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 л), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением рацемического указанного в заголовке соединения. Энантиомеры разделяли с помощью SFC, используя колонку Chiralcel OD-H и элюируя смесью этанол:диоксид углерода:диэтиламин – 20:80:0.2. Первый основной пик элюирования представлял собой этил (1*S*,2*S*)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилат, и второй основной пик элюирования представлял собой этил (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилат, указанное в заголовке соединения. MS: $m/z = 270.1$ [M+H].

Стадия В: (1*R*,2*R*)-2-(4-Сульфоамилфенил)циклопропанкарбоновая кислота

К перемешанному раствору этил (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфоамилфенил)циклопропанкарбоксилата (190 г, 0.705 моль) в тетрагидрофуране (3 л) и метаноле (600 мл) при температуре окружающей среды при 0°C добавляли водный гидроксид натрия (2.12 М, 1.00 л, 2.12 моль) по каплям. Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 2 ч и затем концентрировали под пониженным давлением для удаления органических растворителей. Полученную в результате смесь доводили до pH = 4 путем добавления водной соляной кислоты (2.0 М) и экстрагировали этилацетатом (2 × 2 л), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 л), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали перекристаллизацией из диэтилового эфира с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 242.1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3(1*S*,2*S*)-2-(4-Сульфоамилфенил)циклопропанкарбоновая кислота

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 2, но используя этил (1*S*,2*S*)-2-(4-сульфоамилфенил)циклопропанкарбоксилат (описанный в промежуточном соединении 2) вместо этил (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфоамилфенил)циклопропанкарбоксилата, получали указанное в заголовке соединение. MS: $m/z = 242.1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 4(1*R*,3*R*)-2,2-Диметил-3-(4-сульфоамилфенил)циклопропанкарбоновая кислота

Стадия А: (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-фенилциклопропанкарбоновая кислота

Энантиомеры *транс*-2,2-диметил-3-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (957 г, 5.03 моль) разделяли с помощью SFC, используя колонку Lux-5u и элюируя смесью метанол:диоксид углерода – 30:70. Первый основной пик элюирования представлял собой (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-фенилциклопропанкарбоновую кислоту, указанное в заголовке соединения, и второй основной пик элюирования представлял собой (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-фенилциклопропанкарбоновую кислоту. MS: $m/z = 191.1$ [M+H].

Стадия В: Этил (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-фенилциклопропанкарбоксилат

К перемешанному раствору (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (267 г, 1.40 моль) в этаноле (2.7 л) добавляли тионилхлорид (497 г, 4.21 моль) по каплям при 0°C. Полученный в результате раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при температуре окружающей среды и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в этилацетате (2 л), промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 × 1.5 л) и насыщенным водным хлоридом натрия (3 л), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 219.1$ [M+H].

Стадия С: Этил (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилат

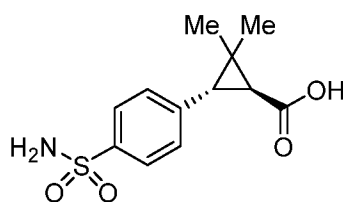
К перемешанному раствору этил (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-фенилциклопропанкарбоксилата (245 г, 1.12 моль) в хлороформе (2.5 л) при 0°C добавляли хлорсульфоновую кислоту (1564 г, 13.48 моль) по каплям. Полученный в результате раствор оставляли перемешиваться в течение 30 мин при 0°C, нагревали до температуры окружающей среды и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли воду (2 л), и полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 3 л). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 л), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (9 л), охлаждали до 5°C и добавляли раствор гидроксида аммония (30%, 1.75 л, 13.5 моль). Полученный в результате раствор оставляли перемешиваться в течение 30 мин при температуре окружающей среды, разбавляли водой (5 л), и полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 3 л). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 л), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле,

элюируя градиентом смеси этилацетат:петролейный эфир – от 17:83 до 33:67 с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 298.0$ [M+H].

Стадия D: (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновая кислота

К раствору (1*R*,3*R*)-этил-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилата (15 г, 50.4 ммоль) в тетрагидрофуране (400 мл) и метаноле (100 мл) при температуре окружающей среды добавляли гидроксид натрия (1.0 М, 150 мл, 150 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и оставляли перемешиваться в течение 2.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, медленно добавляли соляную кислоту (1.00 М, 12.5 мл, 151 ммоль), и полученную в результате смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления метанола, тетрагидрофурана и небольшого количества воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 270.1$ [M+H].

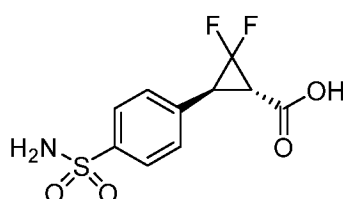
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 5



(1*S*,3*S*)-2,2-Диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновая кислота

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 4, но используя (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-фенилциклопропанкарбоновую кислоту (описанную в промежуточном соединении 4) вместо (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-фенилциклопропанкарбоновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение. MS: $m/z = 270.2$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 6



(1*S*,3*S*)-2,2-Дифтор-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновая кислота

Стадия А: этил (1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилат

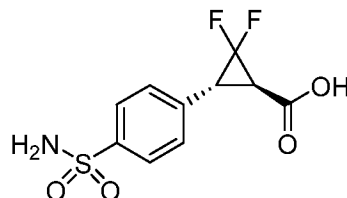
К хлорсульфоновой кислоте (35.5 мл, 530 ммоль) при 0°C добавляли этил *транс*-2,2-дифтор-3-фенилциклопропанкарбоксилат (10.0 г, 44.2 ммоль) (Dolbier *et al. J. Fluorine Chem.* (2004) 125:459-469) по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 30 мин, нагревали до температуры окружающей среды и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно добавляли к медленно перемешиваемой смеси лед/вода (500 мл) в течение 5 мин. Полученную в результате суспензию затем разбавляли этилацетатом (400 мл) и оставляли перемешиваться в течение 5 мин. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 400 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (400 мл), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (400 мл) и добавляли гидроксид аммония (30%, 92 мл, 1.36 моль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 2.5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 40:60 с получением рацемического указанного в заголовке соединения. Рацемат разделяли с помощью SFC, используя колонку ChiralPak AD-H, элюируя смесью изопропанол:диоксид углерода:диэтиламин – 20:80:0.1. Первый основной пик элюирования представлял собой этил (1*R*,3*R*)-2,2-дифтор-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилат, и второй основной пик элюирования представлял собой этил (1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилат, указанное в заголовке соединение. MS: m/z = 306.2 [M+H].

Стадия В: (1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновая кислота

К раствору этил (1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропан карбоксилата (500 мг, 1.64 ммоль) в ацетонитриле (8.2 мл) добавляли водный гидроксид лития (1.0 М, 4.9 мл, 4.9 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и водный слой подкисляли водной HCl (1 М). Смесь затем экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали

(сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 278.1$ $[M+H]$.

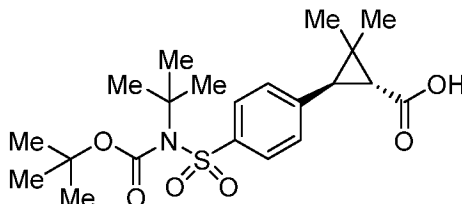
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 7



(1R,3R)-2,2-Дифтор-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновая кислота

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 6, но используя этил (1R,3R)-2,2-дифтор-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилат (описанный в промежуточном соединении 6) вместо этил (1S,3S)-2,2-дифтор-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилата, получали указанное в заголовке соединение. MS: $m/z = 278.1$ $[M+H]$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 8



(1R,3R)-3-{4-[(*трет*-Бутоксикарбонил)(*трет*-бутил)сульфамойл]фенил}-2,2-диметилциклопропанкарбоновая кислота

Стадия А: этил (1R,3R)-3-{4-[(*трет*-бутоксикарбонил)(*трет*-бутил)сульфамойл]фенил}-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

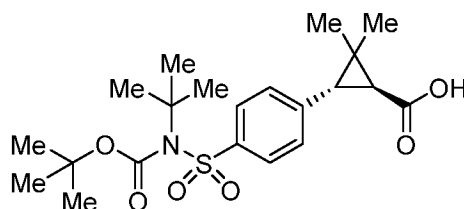
К перемешанному раствору этил (1R,3R)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилата (описан в промежуточном соединении 4) (2.00 г, 6.73 ммоль) в тетрагидрофуране (24 мл) при температуре окружающей среды добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (7.34 г, 33.6 ммоль) и DMAP (82 мг, 0.67 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 18 ч, затем при 50°C в течение 7 ч, затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1.50 г, 6.87

ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 50°C в течение 3 ч, затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (3.00 г, 13.7 ммоль) и DMAP (82 мг, 0.67 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 50°C в течение 3 ч, затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Полученную в результате смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 30:70 с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 517.3$ $[M + CH_3CN + Na]$.

Стадия В: (1*R*,3*R*)-3-{4-[(*трет*-бутоксикарбонил)(*трет*-бутил)сульфамоил]фенил}-2,2-диметилциклопропанкарбоновая кислота

К перемешанному раствору этил (1*R*,3*R*)-3-{4-[(*трет*-бутоксикарбонил)(*трет*-бутил)сульфамоил]фенил}-2,2-диметилциклопропанкарбоксилата (2.36 г, 5.19 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и метаноле (15 мл) при температуре окружающей среды добавляли водный гидроксид натрия (2.0 М, 9.47 мл, 18.9 ммоль) по каплям. Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 18 ч и затем выливали в воду (50 мл). Полученную в результате смесь доводили до pH = 4 путем добавления водной соляной кислоты (1.0 М) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. MS: $m/z = 489.2$ $[M + CH_3CN + Na]$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 9

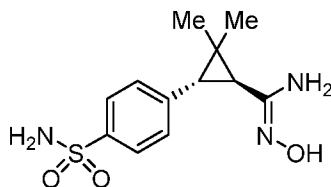


(1*S*,3*S*)-3-{4-[(*трет*-Бутоксикарбонил)(*трет*-бутил)сульфамоил]фенил}-2,2-диметилциклопропанкарбоновая кислота

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 8, но используя этил (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксилат (описанный в

промежуточном соединении 5) вместо этил (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксилата, получали указанное в заголовке соединение. MS: $m/z = 489.4$ [$M + CH_3CN + Na$].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 10



(1*S*,3*S*)-*N'*-гидрокси-2,2-диметил-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксимидаид

Стадия А: (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксамид

(1*S*,3*S*)-2,2-Диметил-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоновую кислоту (промежуточное соединение 5) (4.0 г, 14.85 ммоль) растворяли в дихлорметане (34 мл) и диметилсульфоксиде (3.8 мл) при температуре окружающей среды. Последовательно добавляли *N*-метилморфолин (3.3 мл, 30.0 ммоль), НАТУ (5.85 г, 15.39 ммоль) и хлорид аммония (1.59 г, 29.7 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 14 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 5:95:0.1 до 55:45:0.1 с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 269.1$ [$M+H$].

Стадия В: 4-[(1*S*,3*S*)-3-циано-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид

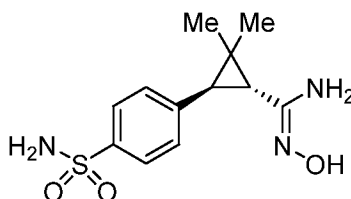
(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксамид (3.23 г, 12.04 ммоль) растворяли в ацетонитриле (60 мл) при температуре окружающей среды. Добавляли оксихлорид фосфора (2.24 мл, 24.07 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться в течение 45 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и медленно добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (20 мл). Полученную в результате смесь доводили до pH 8 путем добавления насыщенного водного карбоната натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (15 мл) и насыщенным водным хлоридом натрия (15 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси

этилацетат:этанол:гексаны – от 3:1:96 до 21:7:72, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 251.1$ [M+H].

Стадия С: (1*S*,3*S*)-*N'*-гидрокси-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксимидамид

К перемешанному раствору 4-[(1*S*,3*S*)-3-циано-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида (2.63 г, 10.51 ммоль) в этаноле (52 мл) добавляли гидроксилламин (6.44 мл, 105 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и оставляли перемешиваться в течение 13 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и концентрировали под пониженным давлением. Остаток совместно выпаривали с метанолом (2×) и ацетонитрилом (4×) с выходом указанного в заголовке соединения в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z = 284.1$ [M+H].

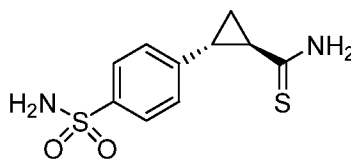
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 11



(1*R*,3*R*)-*N'*-гидрокси-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксимидамид

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 10, но используя (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновую кислоту (описанную в промежуточном соединении 4) вместо (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение. MS: $m/z = 284.1$ [M + H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 12



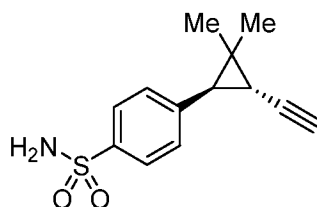
(1*R*,2*R*)-2-(4-Сульфамойлфенил)циклопропанкарботиоамид

Стадия А: (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксамид

К раствору (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 2) (3.00 г, 12.4 ммоль) в дихлорметане (37 мл) и диметилсульфоксиде (4.1 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляли НАТУ (5.20 г, 13.7 ммоль), *N*-метилморфолин (5.5 мл, 49.7 ммоль) и хлорид аммония (2.00 г, 37.3 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:этанол:гексаны – от 0:0:100 до 67:33:0. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под пониженным давлением. Дальнейшую очистку осуществляли путем промывания твердого остатка дихлорметаном с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 241.1$ [M+H].

Стадия В: (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарботиоамид

К суспензии (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксиамида (1.15 г, 4.79 ммоль) в тетрагидрофуране (19 мл) при температуре окружающей среды добавляли реагент Лавессона (1.94 г, 4.79 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:этанол:гексаны – от 0:0:100 до 67:33:0. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под пониженным давлением. Дальнейшую очистку осуществляли путем промывания твердого остатка дихлорметаном с получением указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 257.2$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 134-[(1*R*,3*S*)-3-этинил-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамидСтадия А: 4-[(1*R*,3*R*)-3-(гидроксиметил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид

К раствору этил (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксилата (описан в промежуточном соединении 4) (3.0 г, 10.1 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C добавляли 1.0 М раствор гидрида диизобутилалюминия (1.0 М в гексане, 60.5 мл, 60.5 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч и затем добавляли воду (3 мл). Полученную в результате смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом (3 × 50 мл) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 278.1$ [M+Na].

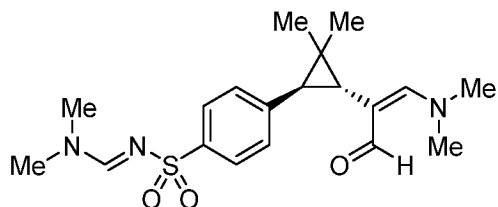
Стадия В: 4-[(1*R*,3*R*)-3-формил-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид

К раствору 4-[(1*R*,3*R*)-3-(гидроксиметил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида (100 мг, 0.39 ммоль) в дихлорметане (3.9 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (199 мг, 0.47 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и оставляли перемешиваться в течение 6 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 мл) и насыщенным водным тиосульфатом натрия (2 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат магния), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 50:50, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 254.1$ [M+H].

Стадия С: 4-[(1*R*,3*S*)-3-этинил-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид

Диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (53.7 мг, 0.279 ммоль) добавляли к раствору 4-[(1*R*,3*R*)-3-формил-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида и карбоната калия (64.4 мг, 0.466 ммоль) в метаноле (0.35 мл), и раствор оставляли перемешиваться в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь затем разбавляли диэтиловым эфиром (4 мл), промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (4 мл), высушивали (сульфат магния), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 50:50, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 250.1$ [M+H].

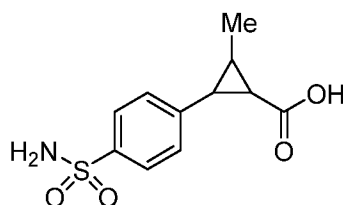
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 14



N-[(Диметиламино)метилен]-4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(диметиламино)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид

К раствору (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (5.68 г, 16.6 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) при -78°C добавляли *n*-бутиллитий (2.5 М в тетрагидрофуране, 6.63 мл, 16.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 0°C , оставляли перемешиваться в течение 30 мин и затем охлаждали до -78°C . К этому раствору добавляли 4-((1*R*,3*R*)-3-формил-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид (описанный в промежуточном соединении 13) (1.40 г, 5.53 ммоль), и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), высушивали (сульфат магния), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:гексаны – 25:75. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под пониженным давлением. Полученное в результате твердое вещество добавляли в колбу, содержащую раствор [полученный путем обработки раствора *N,N*-диметилформамида (0.550 мл, 7.11 ммоль) в хлороформе (5 мл) при 0°C оксихлоридом фосфора (0.663 мл, 7.11 ммоль) с последующим нагреванием полученной смеси до 40°C , затем охлаждением до 0°C] при 0°C , и реакционную смесь нагревали до 55°C и оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли карбонат калия (1.97 г, 14.2 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и дихлорметаном (30 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), высушивали (сульфат магния), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 378.2$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 15



2-Метил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновая кислота, диастереомер 4

Стадия А: метил 2-метил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилат, диастереомер 4

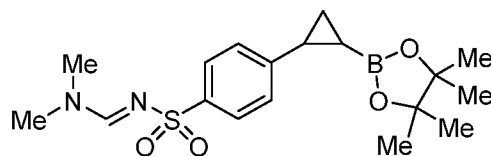
К раствору 2-метил-3-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (2.64 г, 15.0 ммоль) в дихлорметане (30 мл) и метаноле (7.5 мл) медленно добавляли раствор TMS-диазометана в простом эфире (2 М, 9.00 мл, 18.0 ммоль). После прекращения выделения газа реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 10 минут, концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 20:80. Остаток добавляли по каплям к хлорсульфоновой кислоте (12.0 мл, 179 ммоль) при 0°C, и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь затем выливали на лед, разбавляли водой (15 мл), энергично перемешивали, и водную фазу сливали с осадка. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (12 мл), добавляли гидроксид аммония (6.00 мл, 43.1 ммоль), и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали (промывая этилацетатом), и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 5:95 до 50:50, и затем хирально разделяли с помощью SFC, сначала используя колонку AS-H, элюируя смесью изопропанол:диоксид углерода:диэтиламин – 12:88:0.1 и затем используя колонку OD-H, элюируя смесью метанол:диоксид углерода:диэтиламин – 30:70:0.1. Четвертый главный пик элюирования, диастереомер 4 (как это определено путем аналитической SFC, с применением колонки AS-H и элюируя смесью изопропанол:диоксид углерода:диэтиламин – 20:80:0.1), представлял собой указанное в заголовке соединение. MS: $m/z = 270.2$ [M+H].

Стадия В: 2-метил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновая кислота, диастереомер 4

К раствору метил 2-метил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилата, диастереомер 4 (121 мг, 0.449 ммоль), в тетрагидрофуране (2.80 мл) добавляли водный

гидроксид натрия (1 М, 1.40 мл, 1.40 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь затем подкисляли до pH 1 водной HCl (1 н., 3.0 мл, 3.0 ммоль), экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 256.1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 16



N-[(Диметиламино)метилен]-4-[*транс*-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

Стадия А: 4-бром-*N*-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид

Перемешанный раствор 4-бромбензолсульфонамида (5.00 г, 21.2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиддиметилацетале (113 мл) нагревали при 110°C в течение 18 ч и затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Полученную в результате смесь концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z = 291.0$ [M+H].

Стадия В: *N*-[(диметиламино)метилен]-4-[(*Е*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)этинил]бензолсульфонамид

К перемешанному раствору 4-бром-*N*-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамида (6.10 г, 21.0 ммоль) в толуоле (70 мл) при температуре окружающей среды добавляли пинаколовый эфир винилбороновой кислоты (7.11 мл, 41.9 ммоль), бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий (0) (535 мг, 1.05 ммоль) и триэтиламин (6.42 мл, 46.1 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч, затем выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя

градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 30:70, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 365.3$ [M+H].

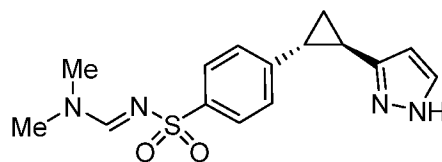
Стадия С: *N*-[(диметиламино)метилен]-4-[*транс*-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(триметилсилил)циклопропил]бензолсульфонамид

К перемешанному раствору *N*-[(диметиламино)метилен]-4-[(*E*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)этилен]бензолсульфонамида (6.00 г, 16.5 ммоль) в тетрагидрофуране (82 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляли ацетат палладия (II) (924 мг, 4.12 ммоль) и (триметилсилил)дiazометан (2.0 М в диэтиловом эфире, 24.7 мл, 49.4 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 18 ч, затем добавляли уксусную кислоту (12 мл), и полученную в результате смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 200 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 10:90 до 60:40, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 451.3$ [M+H].

Стадия D: *N*-[(диметиламино)метилен]-4-[*транс*-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

К перемешанному раствору *N*-[(диметиламино)метилен]-4-[*транс*-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(триметилсилил)циклопропил]бензолсульфонамида (1.25 г, 2.77 ммоль) в дихлорметане (22 мл) при 0°C добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0.801 мл, 9.02 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и оставляли перемешиваться в течение 2 ч, затем выливали в насыщенный водный бикарбонат натрия (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом метанол:дихлорметан – от 0:100 до 4:96, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 379.3$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 17



N-[(Диметиламино)метилен]-4-[(1*R*,2*R*)-2-(1*H*-пиразол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

Стадия А: (1*R*,2*R*)-*N*-метокси-*N*-метил-2-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксамида

К суспензии (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 2) (1.9 г, 7.9 ммоль) в дихлорметане (16 мл) последовательно добавляли триэтиламин (3.29 мл, 23.6 ммоль) и НАТУ (3.59 г, 9.45 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 5 мин, и затем добавляли *N,O*-диметилгидроксиламина гидрохлорид (0.922 г, 9.45 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 ч, и затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 × 20 мл). Органическую фазу концентрировали под пониженным давлением, и остаток суспендировали в дихлорметане и фильтровали. Полученное в результате твердое вещество промывали водой с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 285.1$ [M+H].

Стадия В: 4-[(1*R*,2*R*)-2-ацетилциклопропил]бензолсульфонамид

К раствору (1*R*,2*R*)-*N*-метокси-*N*-метил-2-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксамида в тетрагидрофуране (28 мл) при -15°C добавляли раствор хлорида метилмагния (3.0 М, 22.7 мл, 67.9 ммоль) в тетрагидрофуране. Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и медленно добавляли насыщенный водный хлорид аммония (50 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:этанол:гексаны – от 0:0:100 до 60:20:20 с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 240.1$ [M+H].

Стадия С: *N*-[(диметиламино)метилен]-4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(диметиламино)проп-2-еноил]циклопропил}бензолсульфонамид

4-[(1*R*,2*R*)-2-ацетилциклопропил]бензолсульфонамид (0.825 г, 3.45 ммоль) суспендировали в диметилацетате *N,N*-диметилформамида (9.23 мл, 69.0 ммоль) в

герметичной вials. Вials герметично закрывали, и реакционную смесь нагревали до 110°C и оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой (3 × 10 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 350.2$ [M+H].

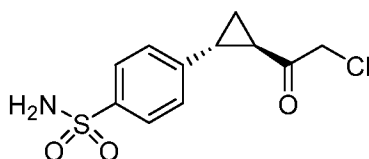
Стадия D: 4-[(1R,2R)-2-(1H-пиразол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

К раствору *N*-[(диметиламино)метилен]-4-[(1R,2R)-2-[3-(диметиламино)проп-2-еноил]циклопропил]бензолсульфонамида (1.21 г, 3.45 ммоль) в метаноле (17 мл) при температуре окружающей среды добавляли гидразин (2.17 мл, 69.0 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток переносили в этилацетат (30 мл), и органическую фазу промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 × 20 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 264.1$ [M+H].

Стадия E: *N*-[(диметиламино)метилен]-4-[(1R,2R)-2-(1H-пиразол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

4-[(1R,2R)-2-(1H-пиразол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамид (749 мг, 2.84 ммоль) суспендировали в DMF-DMA (7.62 мл, 56.9 ммоль) в герметичной вials. Вials герметично закрывали, и реакционную смесь нагревали до 110°C и оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой (3 × 50 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:этанол:гексаны – от 0:0:100 до 67:33:0 с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 319.2$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 18

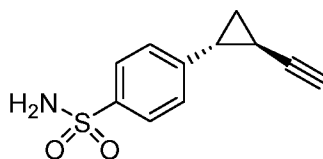


4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-хлорацетил)циклопропил]бензолсульфонамидСтадия А: метил (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксилат

К раствору (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 2) (2.0 г, 8.29 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (0.044 мл, 0.83 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 60°C и оставляли перемешиваться в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и добавляли дихлорметан (20 мл). Смесь промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 255.8$ [M+H].

Стадия В: 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-хлорацетил)циклопропил]бензолсульфонамид

К раствору метил (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксилата (600 мг, 2.35 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) при –70°C последовательно добавляли хлориодометан (2.07 г, 11.8 ммоль) и раствор диизопропиламида лития (2.0 М в тетрагидрофуране/гептане/этилбензоле, 8.23 мл, 16.5 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Добавляли уксусную кислоту (1.5 мл), и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 33:67, с выходом указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.86 (d, $J = 8.4$ Гц, 2 H); 7.24 (d, $J = 8.4$ Гц, 2 H); 4.83 (s, 1 H); 4.82 (s, 1 H); 3.74 (s, 2 H); 2.59 (m, 1 H); 1.98 (m, 1 H); 1.71 (m, 1 H); 1.38 (m, 1 H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 194-[(1*R*,2*R*)-2-этинилциклопропил]бензолсульфонамид

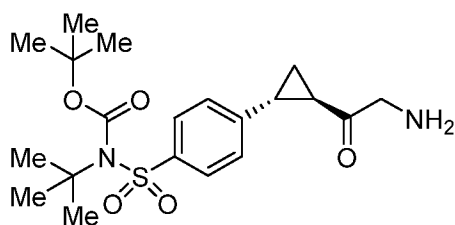
Стадия А: 4-[(1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил]бензолсульфонамид

К раствору (1R,2R)-2-(4-сульфамонилфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 2) (3.0 г, 12 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C добавляли раствор борана (1.0 М в тетрагидрофуране, 24.9 мл, 24.9 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.76 (d, J = 8.0 Гц, 2 H); 7.24 (d, J = 8.0 Гц, 2 H); 3.62 (dd, J = 11.2, 6.0 Гц, 1 H); 3.49 (dd, J = 11.2, 6.8 Гц, 1 H); 1.92 (m, 1 H); 1.45 (m, 1 H); 1.02 (m, 2 H).

Стадия В: 4-[(1R,2R)-2-этинилциклопропил]бензолсульфонамид

К раствору 4-[(1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил]бензолсульфонамида (1.00 г, 4.40 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли хлорхромат пиридиния (1.90 г, 8.80 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток переносили в метанол (30 мл) и последовательно обрабатывали карбонатом калия (2.76 г, 20.0 ммоль) и диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонатом (921 мг, 4.79 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч, затем нагревали до 60°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, добавляли воду (30 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 50:50, с выходом указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.79 (d, J = 8.0 Гц, 2 H); 7.26 (d, J = 8.0 Гц, 2 H); 2.30 (m, 1 H); 2.25 (s, 1 H); 1.61 (m, 1 H); 1.34 (m, 2 H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 20



трет-Бутил трет-бутил[(4-{(1R,2R)-2-[(R)-
глицил]циклопропил}фенил)сульфонил]карбамат

Стадия А: метил (1R,2R)-2-{4-[(трет-бутоксикарбонил)(трет-
бутил)сульфамойл]фенил}циклопропанкарбоксилат

К раствору метил (1R,2R)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилата (описанного в промежуточном соединении 18) (1.1 г, 4.3 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при температуре окружающей среды добавляли 4-диметиламинопиридин (0.158 г, 1.29 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (10.0 мл, 43.1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и оставляли перемешиваться в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 25:75, с выходом указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.92 (d, J = 8.4 Гц, 2 H); 7.16 (d, J = 8.4 Гц, 2 H); 3.71 (s, 3 H); 2.55 (m, 1 H); 1.94 (m, 1 H); 1.55 (s, 1 H); 1.49 (s, 9 H); 1.43 (s, 9 H); 1.35 (m, 1 H).

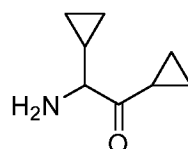
Стадия В: трет-бутил трет-бутил({4-[(1R,2R)-2-
(хлорацетил)циклопропил}фенил)сульфонил)карбамат

К раствору метил (1R,2R)-2-{4-[(трет-бутоксикарбонил)(трет-бутил)сульфамойл]фенил}циклопропанкарбоксилата (200 мг, 0.49 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при –78°C последовательно добавляли хлориодометан (300 мг, 1.70 ммоль) и диизопропиламид лития (2.0 М в тетрагидрофуране/гептане/этилбензоле, 0.97 мл, 1.9 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 мин и затем нагревали до –40°C и оставляли перемешиваться в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли водный раствор HCl (1 М, 10 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 25:75, с выходом указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.89 (d, J = 8.4 Гц, 2 H); 7.14 (d, J = 8.4 Гц, 2 H); 4.19 (s, 2 H); 2.59 (m, 1 H); 2.44 (m, 1 H); 1.76 (m, 1 H); 1.45 (s, 9 H); 1.39 (s, 9 H); 1.20 (m, 1 H).

Стадия С: *трет*-бутил *трет*-бутил[(4-{(1*R*,2*R*)-2-[(*R*)-глицил]циклопропил}фенил)сульфонил]карбамат

К раствору *трет*-бутил *трет*-бутил({4-[(1*R*,2*R*)-2-(хлорацетил)циклопропил]фенил}сульфонил)карбамата (1.2 г, 2.8 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (0.5 мл) при температуре окружающей среды добавляли азид натрия (0.36 г, 5.6 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 10 ч и затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 20:80. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под пониженным давлением. Остаток переносили в тетрагидрофуран (5 мл) и воду (0.5 мл) при температуре окружающей среды и последовательно обрабатывали трифенилфосфином (264 мг, 1.01 ммоль) и *p*-толуолсульфоновой кислотой (192 мг, 1.01 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 821.4$ [2M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 21



2-Амино-1,2-дициклопропилэтанон

Стадия А: 2-бром-1,2-дициклопропилэтанон

К раствору 1,2-дициклопропилэтанона (400 мг, 3.22 ммоль) в метаноле (3 мл) при 0°C добавляли бром (0.199 мл, 3.87 ммоль) по каплям. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный сульфит натрия (10 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой отделяли, высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии. ^1H

ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.73 (d, J = 10.4 Гц, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.13 (m, 2 H), 1.02 (m, 2 H), 0.86 (m, 2 H), 0.48 (m, 2 H).

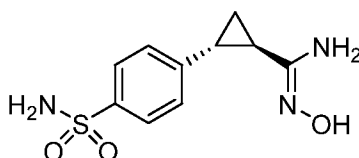
Стадия В: *N*-(1,2-дициклопропил-2-оксоэтил)формамид

К перемешанному раствору 2-бром-1,2-дициклопропилэтан-1-она (50 мг, 0.25 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли *N*-формилформамид натрия (47 мг, 0.49 ммоль) и карбонат калия (68 мг, 0.49 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и дихлорметаном (10 мл). Органический слой отделяли, высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии. MS: m/z = 168.0 [M+H].

Стадия С: 2-амино-1,2-дициклопропилэтанон

К перемешанному раствору *N*-(1,2-дициклопропил-2-оксоэтил)формамида (48 мг, 0.29 ммоль) в метаноле (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли водный раствор HCl (12 н., 0.3 мл, 3.60 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 30°C и оставляли перемешиваться в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: m/z = 140.0 [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 22



(1*R*,2*R*)-*N'*-гидрокси-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксимидаид

Стадия А: 4-[(1*R*,2*R*)-2-цианоциклопропил]бензолсульфонамид

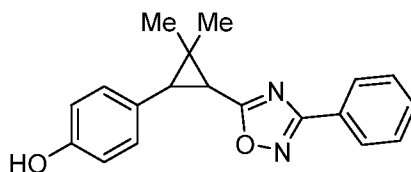
(1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксаид (описанный в промежуточном соединении 12) (1.72 г, 7.16 ммоль) растворяли в ацетонитриле (36 мл) при температуре окружающей среды. Добавляли оксихлорид фосфора (1.33 мл, 14.3 ммоль), реакционную смесь нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь медленно добавляли в холодный насыщенный водный бикарбонат натрия (50 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), высушивали

(сульфат магния), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 60:40, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 223.1$ [M+H].

Стадия В: (1*R*,2*R*)-*N*^h-гидрокси-2-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксимидамид

К перемешанному раствору 4-[(1*R*,2*R*)-2-цианоциклопропил]бензолсульфонамида (960 мг, 4.32 ммоль) в этаноле (22 мл) добавляли гидроксилламин (2.65 мл, 43.2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и концентрировали под пониженным давлением. Остаток совместно выпаривали с метанолом (2×) и ацетонитрилом (4×) с выходом указанного в заголовке соединения в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z = 256.1$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 23



4-[*транс*-2,2-Диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]фенол

Стадия А: 5-[*транс*-3-(4-бромфенил)-2,2-диметилциклопропил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазол

К раствору иодида изопропилтрифенилфосфония (15.3 г, 35.3 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при –50°C добавляли раствор *n*-бутиллития в гексане (2.5 М, 12.9 мл, 32.3 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин, затем нагревали до температуры окружающей среды и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до –50°C и добавляли этил (2*E*)-3-(4-бромфенил)проп-2-еноат (3.00 г, 11.8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и оставляли перемешиваться в течение 12 ч. Добавляли воду (50 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в этаноле (20 мл) и воде (4 мл), и добавляли гидроксид лития (1.21 г, 50.5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и оставляли перемешиваться в течение 4 ч. Реакционную смесь затем экстрагировали этилацетатом (2

× 5 мл). Водный слой доводили до pH 1 путем добавления водной HCl (3 M, приблизительно 20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) и HATU (2.68 г, 7.06 ммоль), и добавляли диизопропилэтиламин (3.70 мл, 21.2 ммоль) и *N*-гидроксibenзолкарбонсимидамид (1.92 г, 14.1 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 9:91, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 371.5$ [M+H].

Стадия В: 5-{*транс*-2,2-диметил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропил}-3-фенил-1,2,4-оксадиазол

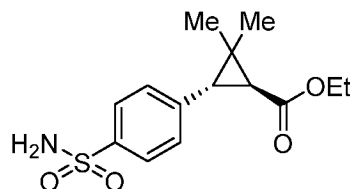
К раствору 5-[*транс*-3-(4-бромфенил)-2,2-диметилциклопропил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазола (50 мг, 0.14 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (51.6 мг, 0.203 ммоль), ацетат калия (39.9 мг, 0.406 ммоль) и PdCl₂(dppf) (9.9 мг, 0.014 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и оставляли перемешиваться в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 9:91, с выходом указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.08 (dd, $J = 3.0, 4.6$ Гц, 2 H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Гц, 2 H), 7.45-7.48 (m, 3 H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H), 3.05 (d, $J = 6.0$ Гц, 1 H), 2.60 (d, $J = 6.0$ Гц, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.34 (s, 12 H), 1.03 (s, 3 H).

Стадия С: 4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]фенол

К раствору 5-{*транс*-2,2-диметил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропил}-3-фенил-1,2,4-оксадиазола (45 мг, 0.11 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C добавляли гидроксид натрия (25.9 мг, 0.649 ммоль) с последующим добавлением по каплям водного раствора пероксида водорода (30%, 0.066 мл, 0.65 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия (10 мл), и смесь экстрагировали

этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 307.1$ [M+H].

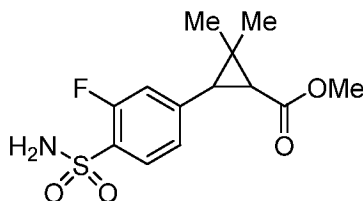
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 24



Этил (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(4-сульфоилфенил)циклопропанкарбоксилат

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 4, но используя (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-фенилциклопропанкарбоновую кислоту вместо (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-фенилциклопропанкарбоновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение. MS: $m/z = 298.0$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 25



Метил *транс*-3-(2-фтор-4-сульфоилфенил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

Стадия А: метил (2*E*)-3-(4-бром-3-фторфенил)проп-2-еноат

К перемешанному раствору 4-бром-3-фторбензальдегида (1.00 г, 4.93 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли метил (2*E*)-(третилфосфанилиден)этанат (2.47 г, 7.39 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и добавляли воду (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:петролейный эфир – от 0:100 до 10:90, с выходом

указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.53-7.59 (m, 2 H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Гц, 1 H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Гц, 1 H), 6.41 (d, $J = 16.0$ Гц, 1 H), 3.79 (s, 3 H).

Стадия В: *N*-([*транс*-3-(3-фтор-4-сульфамойлфенил)-2,2-диметилциклопропил]карбонил}окси)бензолкарбосимидамид

К перемешанной суспензии иодида изопропилтрифенилфосфония (3.50 г, 8.11 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при -50°C добавляли раствор *n*-бутиллития в гексане (2.5 М, 2.97 мл, 7.43 ммоль) по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин, затем нагревали до 15°C и оставляли перемешиваться в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до -50°C и добавляли метил (2*E*)-3-(4-бром-3-фторфенил)проп-2-еноат (700 мг, 2.70 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 15°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), добавляли водный раствор пероксида водорода (10%, 30 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали водой (50 мл), раствором насыщенного водного сульфита натрия (50 мл) и насыщенного водного хлорида натрия (50 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:петролейный эфир – от 0:100 до 5:95, с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.42-7.48 (m, 1 H), 6.94 (dd, $J = 9.54$, 1.76 Гц, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.28$ Гц, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.64 (d, $J = 5.77$ Гц, 1 H), 1.93 (d, $J = 5.77$ Гц, 1 H), 1.37 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H).

Стадия С: метил *транс*-3-[4-(бензилсульфанил)-3-фторфенил]-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

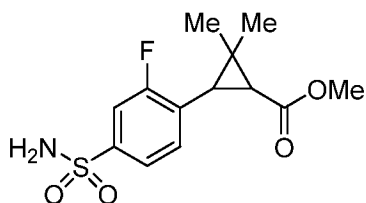
К перемешанному раствору *N*-([*транс*-3-(3-фтор-4-сульфамойлфенил)-2,2-диметилциклопропил]карбонил}окси)бензолкарбосимидамида (150 мг, 0.498 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли фенилметантиол (0.088 мл, 0.75 ммоль), диизопропилэтиламин (0.174 мл, 0.996 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45.6 мг, 0.0498 ммоль) и ксантофос (86 мг, 0.15 ммоль). Реакционную смесь дезоксигенировали азотом, нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 5:95, с получением указанного в заголовке соединения. ^1H

ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.11-7.28 (m, 6 H), 6.77-6.90 (m, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.63 (d, J = 5.95 Гц, 1 H), 1.92 (d, J = 5.95 Гц, 1 H), 1.36 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H).

Стадия D: метил *транс*-3-(2-фтор-4-сульфамойлфенил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

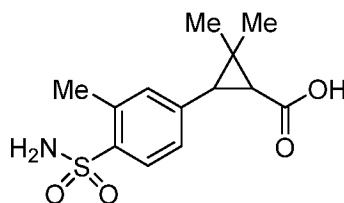
К перемешанному раствору метил *транс*-3-[4-(бензилсульфанил)-3-фторфенил]-2,2-диметилциклопропанкарбоксилата (190 мг, 0.552 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (0.05 мл), воду (0.04 мл) и 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (326 мг, 1.66 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 90 мин, и затем добавляли водный гидроксид аммония (14.8 М, 0.373 мл, 5.52 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, разбавляли водой (20 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 50:50, с получением указанного в заголовке соединения. MS: m/z = 301.7 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.75-7.81 (m, 1 H); 7.15-7.18 (m, 2 H); 3.72 (s, 3 H); 2.69 (d, J = 5.87 Гц, 1 H); 2.20 (d, J = 5.87 Гц, 1 H); 1.35 (s, 3 H); 0.93 (s, 3 H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 26

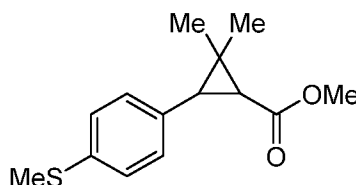


Метил *транс*-3-(2-фтор-4-сульфамойлфенил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 25, но используя 4-бром-2-фторбензальдегид вместо 4-бром-3-фторбензальдегида, получали указанное в заголовке соединение. MS: m/z = 343.1 [M+H+CH₃CN].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 27транс-2,2-Диметил-3-(3-метил-4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновая кислота

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 25, но используя 4-бром-3-метилбензальдегид вместо 4-бром-3-фторбензальдегида, получали указанное в заголовке соединение. MS: $m/z = 325.1$ $[M+H+CH_3CN]$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 28Метил транс-2,2-диметил-3-(4-(метилтио)фенил)циклопропанкарбоксилатСтадия А: метил 3-(4-(метилтио)фенил)акрилат

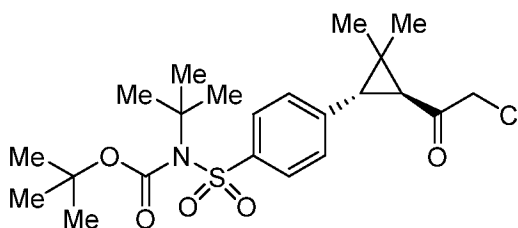
К перемешанному раствору 4-(метилтио)бензальдегида (3.00 г, 19.7 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при температуре окружающей среды добавляли метил 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (9.88 г, 29.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и оставляли перемешиваться в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли воду (50 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 20:80, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 209.0$ $[M+H]$.

Стадия В: метил транс-2,2-диметил-3-(4-(метилтио)фенил)циклопропанкарбоксилат

К перемешанной суспензии иодида изопропилтрифенилфосфония (9.34 г, 21.6 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при –50°C добавляли *n*-бутиллитий в гексане (2.5 М, 7.92 мл, 19.8 ммоль) по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин,

затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до -50°C , добавляли метил 3-(4-(метилтио)фенил)акрилат (1.5 г, 7.2 ммоль), и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду (20 мл), и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 60:40:0.1 до 90:10:0.1, с выходом указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.17 (d, $J = 7.6$ Гц, 2 H); 7.08 (d, $J = 8.2$ Гц, 2 H); 3.72 (s, 3 H); 2.64 (d, $J = 5.7$ Гц, 1 H); 2.46 (s, 3 H); 1.91 (d, $J = 6.0$ Гц, 1 H); 1.36 (s, 3 H); 0.91 (s, 3 H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 29



трет-Бутил трет-бутил((4-((1S,3S)-3-(2-хлорацетил)-2,2-диметилциклопропил)фенил)сульфонил)карбамат

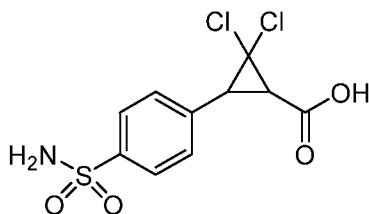
Стадия A: этил (1S,3S)-3-(4-(N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(трет-бутил)сульфамойл)фенил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

К перемешанному раствору этил (1S,3S)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилата (промежуточное соединение 24) (2.00 г, 6.73 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при температуре окружающей среды добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (14.68 г, 67.3 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (0.25 г, 2.0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и оставляли перемешиваться в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 17:83, с получением указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 476.3$ $[\text{M}+\text{Na}]$.

Стадия B: трет-бутил трет-бутил((4-((1S,3S)-3-(2-хлорацетил)-2,2-диметилциклопропил)фенил)сульфонил)карбамат

К перемешанному раствору этил (1*S*,3*S*)-3-(4-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-(*трет*-бутил)сульфамоил)фенил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилата (2.5 г, 5.5 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C добавляли хлориодометан (2.92 г, 16.5 ммоль) и раствор LDA в тетрагидрофуране/гептане/этилбензоле (2.0 М, 11 л, 22 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин, затем нагревали до -40°C и оставляли перемешиваться в течение 20 мин. Добавляли водный раствор HCl (1 М, 22 мл, 22 ммоль), и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:петролейный эфир – от 5:95 до 9:91, с выходом указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , соотношение ротамеров 1:1, звездочки обозначают пики ротамеров): δ 7.96 (d, $J = 8.40$ Гц, 2 H); 7.26-7.29 (m, 2 H); 4.20 (d, $J = 3.60$ Гц, 1 H); 3.88-3.99 (m, 1 H); 2.97* (d, $J = 6.0$ Гц, 0.5 H); 2.93* (d, $J = 6.0$ Гц, 0.5 H); 2.59* (d, $J = 6.0$ Гц, 0.5 H); 2.46* (d, $J = 6.0$ Гц, 0.5 H); 1.51 (s, 9 H), 1.47 (s, 9 H); 1.30* (s, 1.5 H); 1.26* (s, 1.5 H); 1.01* (s, 1.5 H); 0.98* (s, 1.5 H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 30



транс-2,2-Дихлор-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоновая кислота

Стадия А: (3,3-диэтоксипроп-1-ен-1-ил)бензол

К перемешанному раствору циннамальдегида (1.00 г, 7.57 ммоль) и триэтилортоформата (1.68 г, 11.4 ммоль) в этаноле (12 мл) при температуре окружающей среды добавляли NBS (0.013 г, 0.076 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 1:50, с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.39-7.43 (m, 2 H); 7.29-7.31 (m, 2 H); 7.22-7.27 (m, 1 H); 6.68 (d, $J = 16.0$ Гц, 1 H); 6.16 (dd, $J = 16.0, 5.2$ Гц, 1 H); 5.03 (d, $J = 5.2$ Гц, 1 H); 3.67 (q, $J = 7.2$ Гц, 2 H); 3.53 (q, $J = 7.2$ Гц, 2 H); 1.14-1.22 (m, 6 H).

Стадия В: (*транс*-2,2-дихлор-3-(диэтоксиметил)циклопропил)бензол

К перемешанному раствору (3,3-диэтоксипроп-1-ен-1-ил)бензола (17 г, 82 ммоль) в хлороформе (120 мл) при температуре окружающей среды добавляли водный раствор гидроксида натрия (50%, 100 мл, 1.9 моль) и хлорида *N*-бензил-*N,N*-диэтилэтанамина (2.44 г, 10.7 ммоль), и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат экстрагировали дихлорметаном (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 1:10, с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.25-7.33 (m, 5 H); 4.57 (d, *J* = 7.6 Гц, 1 H); 3.67-3.79 (m, 4 H); 2.92 (d, *J* = 8.8 Гц, 1 H); 2.35 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Гц, 1 H); 1.26 (t, *J* = 7.2 Гц, 3 H); 1.15 (*J* = 7.2 Гц, 3 H).

Стадия С: *транс*-2,2-дихлор-3-фенилциклопропанкарбальдегид

К перемешанному раствору (*транс*-2,2-дихлор-3-(диэтоксиметил)циклопропил)бензола (9.00 г, 31.1 ммоль) в ацетоне (100 мл) при температуре окружающей среды добавляли водный раствор хлористого водорода (3 М, 10 мл, 30 ммоль), и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), и объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:петролейный эфир – от 10:90 до 20:80, с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9.48 (d, *J* = 4.4 Гц, 1 H); 7.24-7.47 (m, 5 H); 3.55 (d, *J* = 8.0 Гц, 1 H); 2.91 (d, *J* = 8.4 Гц, 1 H).

Стадия D: метил *транс*-2,2-дихлор-3-фенилциклопропанкарбоксилат

К перемешанному раствору *транс*-2,2-дихлор-3-фенилциклопропанкарбальдегида (4.50 г, 20.9 ммоль) в *n*-бутаноле (5.00 мл) при 0°C добавляли 2-метилпент-2-ен (8.80 г, 105 ммоль) и раствор хлорита натрия (5.68 г, 62.8 ммоль) и дигидрофосфата натрия (10.04 г, 84 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь доводили до pH 4, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) при температуре окружающей среды, добавляли тионилхлорид (1.61 мл, 22.1 ммоль), и реакцию смесь

оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 10:90, с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.23-7.37 (m, 5 H); 3.83 (s, 3 H); 3.46 (d, $J = 8.4$ Гц, 1 H); 2.84 (d, $J = 8.4$ Гц, 1 H).

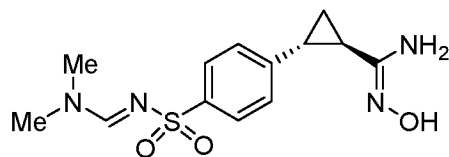
Стадия Е: метил *транс*-2,2-дихлор-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксилат

К перемешанному раствору метил *транс*-2,2-дихлор-3-фенилциклопропанкарбоксилата (1.0 г, 4.1 ммоль) в хлороформе (15 мл) при 0°C добавляли хлорсульфоновую кислоту (5.37 мл, 82 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл), и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток (1.2 г, 3.5 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и добавляли аммиак (0.24 г, 14.0 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в воду (15 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:петролейный эфир – от 10:90 до 50:50, с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.92 (d, $J = 8.4$ Гц, 2 H); 7.40 (d, $J = 8.4$ Гц, 2 H); 4.90 (s, 2 H); 3.85 (s, 3 H); 3.51 (d, $J = 8.0$ Гц, 1 H); 2.90 (d, $J = 8.4$ Гц, 1 H).

Стадия F: *транс*-2,2-дихлор-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоновая кислота

К перемешанному раствору метил *транс*-2,2-дихлор-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксилата (200 мг, 0.62 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) добавляли водный раствор HCl (3 M, 1 мл, 3 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду (5 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.84 (d, $J = 8.4$ Гц, 2 H); 7.35 (d, $J = 8.4$ Гц, 2 H); 3.40 (d, $J = 8.4$ Гц, 1 H); 2.86 (d, $J = 8.4$ Гц, 1 H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 31



(1*R*,2*R*)-2-(4-{[(Диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)-*N'*-гидроксициклопропанкарбоксимидамид

Стадия А: (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксамид

К перемешанному раствору (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 2) (1.00 г, 4.14 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (0.806 г, 4.97 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 35°C и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, затем добавляли водный гидроксид аммония (14.8 М, 5.6 мл, 83 ммоль), и смесь оставляли перемешиваться в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученную в результате смесь доводили до pH 3 путем добавления водного раствора HCl (1 М). Полученный в результате осадок отделяли фильтрованием, промывая водой, и высушивали с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 241.2$ [M+H].

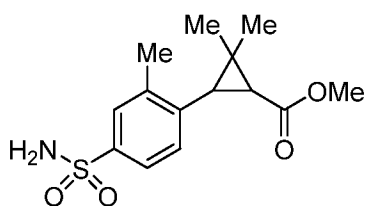
Стадия В: 4-[(1*R*,2*R*)-2-цианоциклопропил]-*N'*-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид

К перемешанному раствору (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксамид (1.0 г, 4.2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (8 мл) добавляли тионилхлорид (3.3 г, 27 ммоль) по каплям при 0°C. Полученный в результате раствор оставляли перемешиваться в течение 1 ч при 15°C и затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 278.1$ [M+H].

Стадия С: (1*R*,2*R*)-2-(4-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)-*N'*-гидроксициклопропанкарбоксимидамид

К перемешанному раствору 4-[(1*R*,2*R*)-2-цианоциклопропил]-*N*-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамида (950 мг, 3.43 ммоль) в этаноле (7 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (476 мг, 6.85 ммоль) и триэтиламин (1.39 г, 13.7 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:петролейный эфир – от 0:100 до 25:75, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 310.9$ [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 32



Метил *транс*-2,2-диметил-3-(2-метил-4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилат

Стадия А: этил 3-(4-бром-2-метилфенил)-2-цианопроп-2-еноат

К перемешанному раствору 4-бром-2-метилбензальдегида (500 мг, 2.51 ммоль) и этил 2-цианоацетата (284 мг, 2.51 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли пиперидин (42.8 мг, 0.502 ммоль) и уксусную кислоту (151 мг, 2.51 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 130°C и оставляли перемешиваться в течение 18 ч с непрерывным удалением воды. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:петролейный эфир – от 0:100 до 10:90, с выходом указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.47 (s, 1 H), 7.97-8.07 (m, 1 H), 7.48 (br, 2 H), 4.40 (q, $J = 7.04$ Гц, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.41 (t, $J = 7.04$ Гц, 3 H).

Стадия В: этил *транс*-3-(4-бром-2-метилфенил)-1-циано-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

К перемешанному раствору этил *транс*-3-(4-бром-2-метилфенил)-2-цианопроп-2-еноата (100 мг, 0.340 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 2-нитропропан (36.3 мг, 0.408 ммоль) и карбонат калия (56.4 мг, 0.408 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение и оставляли перемешиваться в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя

смесью этилацетат:петролейный эфир – 17:83, с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.39 (s, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.38$ Гц, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.16$ Гц, 1 H), 4.34 (q, $J = 7.20$ Гц, 2 H), 3.07 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.39 (t, $J = 7.06$ Гц, 3 H), 1.33 (s, 3 H).

Стадия С: *транс*-3-(4-бром-2-метилфенил)-1-циано-2,2-диметилциклопропанкарбоновая кислота

К перемешанному раствору карбоната калия (147 мг, 1.06 ммоль) в воде (1 мл) добавляли раствор этил *транс*-3-(4-бром-2-метилфенил)-1-циано-2,2-диметилциклопропанкарбоксилата (235 мг, 0.699 ммоль) в метаноле (2 мл) и тетрагидрофуране (2 мл). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником, оставляли перемешиваться в течение 1 ч и затем нагревали до 85°C и оставляли перемешиваться в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали под пониженным давлением, и остаток разбавляли водой (50 мл) и промывали этилацетатом (2×30 мл). Слои разделяли, и водный слой доводили до $\text{pH} \approx 3$ путем добавления водного раствора HCl (3 M) и затем экстрагировали этиловым эфиром (3×50 мл). Органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.39 (s, 1 H), 7.32 (d, $J = 7.94$ Гц, 1 H), 7.20 (d, $J = 8.16$ Гц, 1 H), 3.10 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H).

Стадия D: *транс*-3-(4-бром-2-метилфенил)-2,2-диметилциклопропанкарбонитрил

К перемешанному раствору *транс*-3-(4-бром-2-метилфенил)-1-циано-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты (210 мг, 0.68 ммоль) в DMSO (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли хлорид лития (165 мг, 3.90 ммоль), бикарбонат натрия (82 мг, 0.98 ммоль) и воду (0.070 мл, 3.9 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин, затем нагревали до 175°C и оставляли перемешиваться в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3×50 мл) и насыщенным водным хлоридом натрия (50 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.37 (d, $J = 1.2$ Гц, 1 H), 7.30 (d, $J = 1.6$ Гц, 1 H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Гц, 1 H), 2.41 (d, $J = 5.9$ Гц, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.95-1.99 (m, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H).

Стадия E: метил *транс*-3-(4-бром-2-метилфенил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

В колбу, содержащую *транс*-3-(4-бром-2-метилфенил)-2,2-диметилциклопропанкарбонитрил (300 мг, 1.14 ммоль), добавляли раствор HCl в метаноле (4 М, 10 мл, 40.0 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток разбавляли водой (10 мл). Водный слой доводили до pH $\approx$ 8 путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и затем экстрагировали этилацетатом (3 $\times$ 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 9:91, с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.32 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.22 Гц, 1 H), 6.91 (d, J = 8.22 Гц, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.51 (d, J = 5.48 Гц, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.94 (d, J = 5.87 Гц, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H).

Стадия F: Метил *транс*-3-[4-(бензилсульфанил)-2-метилфенил]-*транс*-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

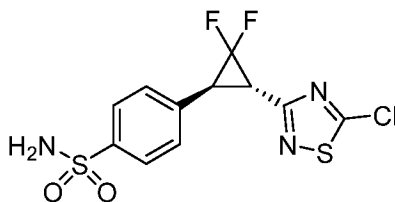
К перемешанному раствору метил *транс*-3-(4-бром-2-метилфенил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилата (130 мг, 0.437 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли фенолметантиол (0.077 мл, 0.66 ммоль), DIEA (0.153 мл, 0.875 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (80 мг, 0.087 ммоль) и ксантофос (152 мг, 0.262 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 $\times$ 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 5:95, с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.09-7.21 (m, 7 H); 6.90-7.04 (m, 1 H); 4.06 (s, 2 H); 3.70 (s, 3 H); 2.46 (d, J = 5.2 Гц, 1 H); 2.21 (s, 3 H); 1.98 (d, J = 6.0 Гц, 1 H); 1.37 (s, 3 H); 0.80 (s, 3 H).

Стадия G: Метил *транс*-2,2-диметил-3-(2-метил-4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилат

К перемешанному раствору метил *транс*-3-(4-(бензилтио)-2-метилфенил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилата (122 мг, 0.358 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (0.1 мл), воду (0.08 мл) и 1,3-дихлор-5,5-

диметилимидазолидин-2,4-дион (212 мг, 1.08 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 90 мин. Добавляли гидроксид аммония (14.8 М, 0.243 мл, 3.60 ммоль), и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 50:50, с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.74 (s, 1 H), 7.69 (dd, $J = 8.16, 1.88$ Гц, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.03$ Гц, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 2.61 (d, $J = 6.02$ Гц, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.05 (s, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H).

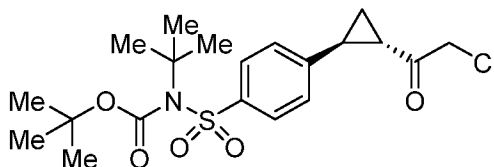
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 33



4-[(1S,3S)-3-(5-Хлор-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2,2-дифторциклопропил]бензолсульфонамид

По существу следуя методикам, описанным в Примере 29, но используя (1S,3S)-2,2-дифтор-*N*'-гидрокси-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксимидамид (промежуточное соединение 36) вместо (1R,2R)-*N*'-гидрокси-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксимидамида, получали указанное в заголовке соединение. MS: $m/z = 352.0$ $[\text{M}+\text{H}]$.

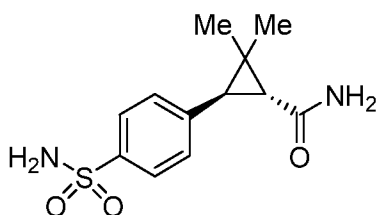
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 34



4-[(1S,2S)-2-(Хлорацетил)циклопропил]бензолсульфонамид

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 29, но используя этил (1*S*,2*S*)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилат (описанный в промежуточном соединении 2) вместо этил (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксилата, получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.96 (d, *J* = 8.6 Гц, 2 H); 7.20 (d, *J* = 8.6 Гц, 2 H); 4.24 (s, 2 H); 2.59-2.73 (m, 1 H); 2.47-2.55 (m, 1 H); 1.78-1.88 (m, 1 H); 1.50-1.53 (m, 9 H); 1.45-1.48 (m, 10 H).

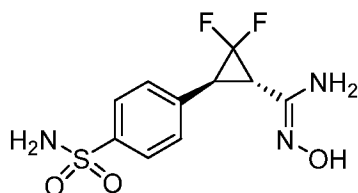
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 35



(1*R*,3*R*)-2,2-Диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксамид

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 10, но используя (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновую кислоту (промежуточное соединение 4) вместо (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение. MS: *m/z* = 269.1 [M+H].

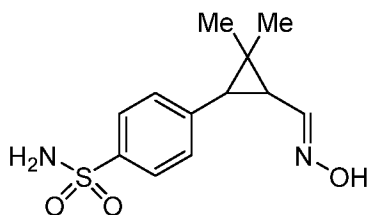
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 36



(1*S*,3*S*)-2,2-Дифтор-*N'*-гидрокси-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксимидамид

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 10, но используя (1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновую кислоту (промежуточное соединение 4) вместо (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение. MS: *m/z* = 292.0 [M+H].

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 37



4-(*транс*-3-((Гидроксиимино)метил)-*транс*-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид

Стадия А: Этил *транс*-2,2-диметил-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксилат

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 4, но используя *транс*-2,2-диметил-3-фенилциклопропанкарбоновую кислоту вместо (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-фенилциклопропанкарбоновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение. MS: $m/z = 298.0$ [M+H].

Стадия В: 4-(*транс*-3-(гидроксиметил)-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 13, но используя этил *транс*-2,2-диметил-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксилат вместо этил (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксилата, получали указанное в заголовке соединение. MS: $m/z = 278.1$ [M+Na].

Стадия С: 4-(*транс*-3-формил-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид

По существу следуя методикам, описанным в промежуточном соединении 13, но используя 4-(*транс*-3-(гидроксиметил)-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид вместо 4-[(1*R*,3*R*)-3-(гидроксиметил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида, получали указанное в заголовке соединение. MS: $m/z = 254.1$ [M+H].

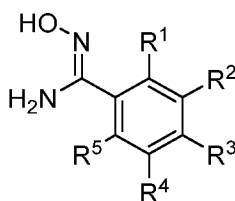
Стадия D: 4-(*транс*-3-((гидроксиимино)метил)-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид

К перемешанному раствору 4-(*транс*-3-формил-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамида (300 мг, 1.18 ммоль) в этаноле (10 мл) при температуре окружающей среды добавляли карбонат натрия (377 мг, 3.55 ммоль) и гидрохлорид гидроксилamina (254 мг, 3.55 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, добавляли воду (30 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором

хлорида натрия (60 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z = 269$ [M+H].

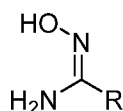
Промежуточные соединения, представленные в следующих таблицах, были получены по аналогии с вышеуказанными промежуточными соединениями, как описано или получено в результате аналогичных превращений с модификациями, известными специалистам в данной области техники. Необходимые исходные материалы, описанные здесь, коммерчески доступны, известны в литературе или легко синтезируются специалистом в данной области техники. В некоторых путях использовались эффективные стратегии с защитными группами.

ТАБЛИЦА INT-A

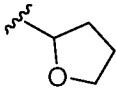
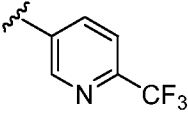
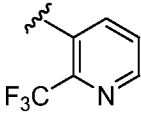
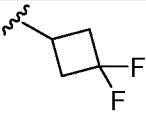
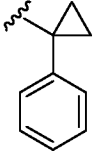
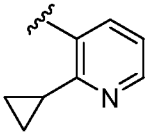
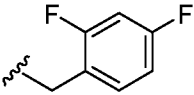
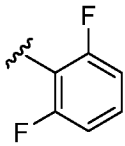
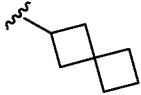
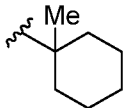


Промежуточное соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
A1	OMe	H	H	Cl	H	201.3
A2	CF ₃	H	F	H	H	223.1
A3	CF ₃	H	H	F	H	223.1

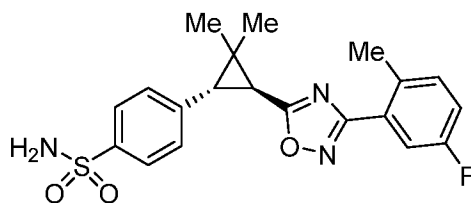
ТАБЛИЦА INT-B



Промежуточное соединение	R	MS (M + H)
--------------------------	---	------------

Промежуточное соединение	R	MS (M + H)
B1		131.4
B2		206.1
B3		206.1
B4		192.1 (M + CH ₃ CN + H)
B5		177.2
B6		178.2
B7		187.1
B8		173.1
B9		155.1
B10		156.2

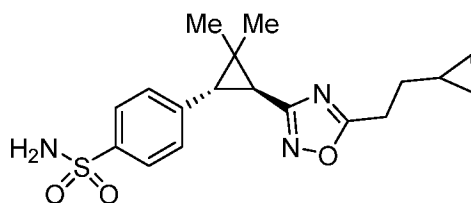
ПРИМЕР 1



4-((1*S*,3*S*)-3-(3-(5-Фтор-2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил)-бензолсульфонамид

К раствору (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 5) (150 мг, 0.558 ммоль) в 1,4-диоксане (2.8 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (101 мг, 0.624 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и добавляли 5-фтор-*N*'-гидрокси-2-метилбензимидамид (промежуточное соединение 1) (104 мг, 0.617 ммоль) в 1,4-диоксане (1.5 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C, оставляли перемешиваться в течение 5 ч, затем оставляли охлаждаться и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 40:60, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 402.2$ [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.91 (d, $J = 7.9$ Гц, 2 H); 7.73 (d, $J = 9.6$ Гц, 1 H); 7.41 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.07-7.10 (m, 1 H); 4.94 (s, 2 H); 3.07 (d, $J = 6.0$ Гц, 1 H); 2.64 (d, $J = 6.0$ Гц, 1 H); 2.60 (s, 3 H); 1.06 (s, 3 H).

ПРИМЕР 2

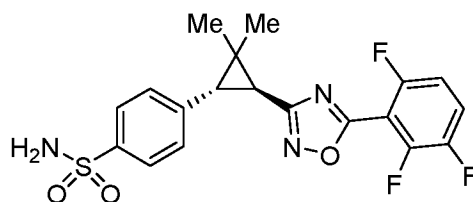


4-((1*S*,3*S*)-3-(5-(2-Циклопропилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид

К раствору 3-циклопропилпропановой кислоты (59.8 мг, 0.524 ммоль) в 1,4-диоксане (2.40 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (85 мг, 0.52 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и оставляли перемешиваться в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и добавляли (1*S*,3*S*)-*N*'-гидрокси-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксимидамид (промежуточное

соединение 10) (135 мг, 0.476 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 130°C, оставляли перемешиваться в течение 1 ч, затем оставляли охлаждаться и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 10:90:0.1 до 95:5:0.1. Фракции, содержащие продукт, концентрировали под пониженным давлением для удаления ацетонитрила. Оставшийся раствор подщелачивали насыщенным водным бикарбонатом натрия (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 362.2$ [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 7.75 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.50 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.31 (s, 2 H); 2.98 (t, $J = 7.3$ Гц, 2 H); 2.71 (m, 2 H); 1.64 (q, $J = 7.2$ Гц, 2 H); 1.21 (s, 3 H); 0.93 (s, 3 H); 0.74 (d, $J = 8.5$ Гц, 1 H); 0.35-0.38 (m, 2 H); 0.04 (d, $J = 5.0$ Гц, 2 H).

ПРИМЕР 3

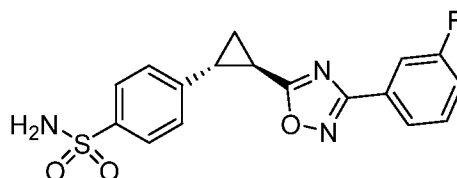


4-(((1S,3S)-2,2-Диметил-3-(5-(2,3,6-трифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)бензолсульфонамид

К раствору 2,3,6-трифторбензойной кислоты (73.2 мг, 0.416 ммоль) в 1,4-диоксане (1.80 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (75 мг, 0.46 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и оставляли перемешиваться в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли (1S,3S)- N' -гидрокси-2,2-диметил-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксимидамид (промежуточное соединение 10) (105.1 мг, 0.371 ммоль) в 1,4-диоксане (1.5 мл). Реакционную смесь нагревали до 130°C, оставляли перемешиваться в течение 1.5 ч, затем оставляли охлаждаться и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 15:85:0.1 до 90:10:0.1. Фракции, содержащие продукт, концентрировали под пониженным давлением. Остаток переносили в метанол (5 мл) и обрабатывали МР-карбонатом. Смесь оставляли перемешиваться в

течение 20 мин. Смесь фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 424.2$ [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 7.92 (qd, $J = 9.4, 4.8$ Гц, 1 H); 7.77 (d, $J = 8.1$ Гц, 2 H); 7.55 (d, $J = 8.1$ Гц, 2 H); 7.48 (t, $J = 9.6$ Гц, 1 H); 7.32 (s, 2 H); 2.84-2.89 (m, 2 H); 1.28 (s, 3 H); 0.99 (s, 3 H).

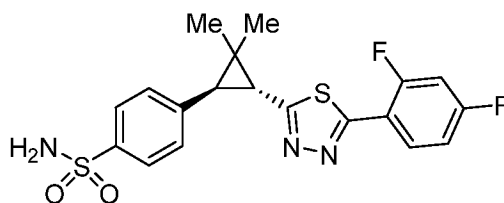
ПРИМЕР 4



4-((1R,2R)-2-(3-(3-Фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)бензолсульфонамид

К раствору (1R,2R)-2-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 2) (1.40 г, 5.80 ммоль) в 1,4-диоксане (29 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (1.04 г, 6.41 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и оставляли перемешиваться в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли 3-фтор-N'-гидроксibenзимидамид (1.08 г, 7.01 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 135°C и оставляли перемешиваться в течение 1.5 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 10:90:0.1 до 90:10:0.1. Фракции, содержащие продукт, подщелачивали насыщенным водным бикарбонатом натрия (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 360.2$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 7.85 (d, $J = 7.7$ Гц, 1 H); 7.75 (m, 3 H); 7.63 (q, $J = 7.2$ Гц, 1 H); 7.48 (d, $J = 7.7$ Гц, 2 H); 7.44-7.46 (m, 1 H); 7.33 (s, 2 H); 2.85-2.92 (m, 2 H); 1.86-1.94 (m, 2 H).

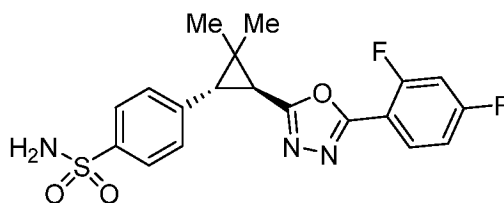
ПРИМЕР 5



4-((1*R*,3*R*)-3-[5-(2,4-Дифторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2,2-
диметилциклопропил}бензолсульфонамид

К раствору (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) (103 мг, 0.383 ммоль) в диметилсульфоксиде (1.90 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляли *N*-метилморфолин (0.084 мл, 0.77 ммоль), НАТУ (165 мг, 0.433 ммоль) и 2,4-дифторбензогидразид (82.4 мг, 0.479 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин, затем выливали в насыщенный водный хлорид аммония (10 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным хлоридом аммония (2 × 15 мл) и насыщенным водным хлоридом натрия (15 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток переносили в тетрагидрофуран (1.9 мл) и затем обрабатывали реагентом Лавессона (557 мг, 1.38 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C, оставляли перемешиваться в течение 1 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 15:85:0.1 до 95:5:0.1. Фракции, содержащие продукт, подщелачивали насыщенным водным бикарбонатом натрия (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: m/z = 422.3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.37-8.42 (m, 1 H); 7.90 (d, J = 8.0 Гц, 2 H); 7.42 (d, J = 8.0 Гц, 3 H); 7.05-7.08 (m, 1 H); 6.97-7.01 (m, 1 H); 4.83 (s, 2 H); 3.13 (d, J = 6.1 Гц, 1 H); 2.76 (d, J = 6.1 Гц, 1 H); 1.57 (s, 3 H); 1.30 (s, 3 H); 1.05 (s, 3 H).

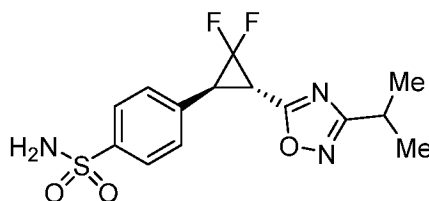
ПРИМЕР 6



4-((1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-Дифторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид

К раствору (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 5) (152 мг, 0.342 ммоль) в 1,4-диоксане (1.70 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1,1-карбонилдиимидазол (63.7 мг, 0.393 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 75°C и оставляли перемешиваться в течение 20 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли 2,4-дифторбензогидразид (71.8 мг, 0.417 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 130°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли оксихлорид фосфора (0.318 мл, 3.42 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 70°C и оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, медленно выливали в холодный насыщенный водный бикарбонат натрия (15 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 45:55, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: m/z = 406.3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.06-8.11 (m, 1 H); 7.90 (d, J = 8.1 Гц, 2 H); 7.41 (d, J = 8.0 Гц, 2 H); 6.99-7.07 (m, 2 H); 4.80 (s, 2 H); 3.01 (d, J = 6.1 Гц, 1 H); 2.58 (d, J = 6.1 Гц, 1 H); 1.39 (s, 3 H); 1.05 (s, 3 H).

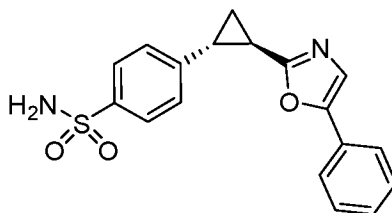
ПРИМЕР 7



4-[(1*S*,3*S*)-2,2-Дифтор-3-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамид

К раствору (1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 6) (50 мг, 0.18 ммоль) в 1,4-диоксане (0.90 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (35.1 мг, 0.216 ммоль), и смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли *N*-гидроксиизобутиримидамид (23.3 мг, 0.216 ммоль) одной порцией, и смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин, затем нагревали до 90°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток разбавляли этилацетатом (15 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 10 мл), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:этанол:гексаны – от 3:1:96 до 30:10:60, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: m/z = 344.2 [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7.83 (d, J = 8.4 Гц, 2 H); 7.67 (d, J = 8.3 Гц, 2 H); 7.40 (s, 2 H); 4.34 (dd, J = 12.1, 8.25 Гц, 1 H); 4.05 (dd, J = 13.4, 8.06 Гц, 1 H); 3.10 (m, 1 H); 1.28 (d, J = 6.98 Гц, 6 H).

ПРИМЕР 8



4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-Фенил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

Стадия А: (1*R*,2*R*)-*N*-(2-оксо-2-фенилэтил)-2-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксамида

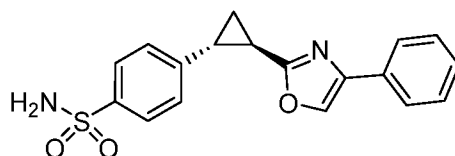
К суспензии (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 2) (233 мг, 0.967 ммоль) в тетрагидрофуране (4.0 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (188 мг, 1.16 ммоль), и реакцию оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную в результате суспензию затем добавляли к перемешанному раствору гидробромида 2-амино-1-фенилэтанола (230 мг, 1.06 ммоль) и триэтиламина (0.148 мл, 1.06 ммоль) в тетрагидрофуране (0.8 мл), и реакцию оставляли перемешиваться при

температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, остаток промывали дихлорметаном и водой, и полученное в результате твердое вещество высушивали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 359.2$ [M+H].

Стадия В: 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-фенил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

В колбу, содержащую (1*R*,2*R*)-*N*-(2-оксо-2-фенилэтил)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксамид (100 мг, 0.279 ммоль), добавляли серную кислоту (концентрированная, 0.297 мл, 5.58 ммоль), и полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водным бикарбонатом натрия (10%, 15 мл), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из ацетона. MS: $m/z = 341.2$ [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7.75 (d, *J* = 7.9 Гц, 2 H); 7.71 (d, *J* = 8.0 Гц, 2 H); 7.58 (s, 1 H), 7.43-7.47 (m, 4 H), 7.36 (t, *J* = 7.25 Гц, 1 H), 7.32 (br s, 2 H), 2.70 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H).

ПРИМЕР 9

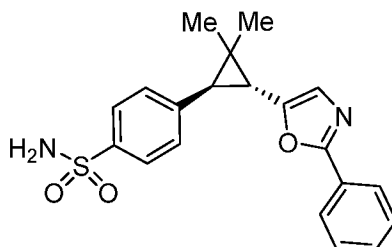


4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-Фенил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

К суспензии (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксиамида (описан в промежуточном соединении 12) (100 мг, 0.416 ммоль) в этилацетате (4.2 мл) добавляли 2-бром-1-фенилэтанон (83 мг, 0.42 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (107 мг, 0.416 ммоль), реакционную смесь нагревали до 50°C и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали. К фильтрату добавляли насыщенный водный хлорид натрия (15 мл), и смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и фазы разделяли. Органическую фазу высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:этанол:гексаны – от 3:1:96 до 45:15:40, с выходом указанного в заголовке

соединения. MS: $m/z = 341.2$ [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8.49 (s, 1 H), 7.73-7.76 (m, 4 H); 7.41-7.45 (m, 4 H), 7.29-7.34 (m, 3 H), 2.66-2.70 (m, 1 H), 2.58-2.62 (m, 1 H), 1.75-1.79 (m, 1 H), 1.64-1.68 (m, 1 H).

ПРИМЕР 10



4-[(1R,3R)-2,2-Диметил-3-(2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

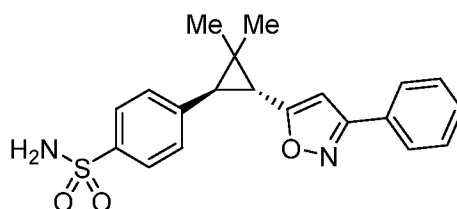
Стадия А: трет-бутил трет-бутил({4-[(1R,3R)-2,2-диметил-3-(2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]фенил}сульфонил)карбамат

К суспензии (1R,3R)-3-{4-[(*трет*-бутоксикарбонил)(*трет*-бутил)сульфамоил]фенил}-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 8) (150 мг, 0.352 ммоль) в дихлорметане (1.76 мл) при 0°C добавляли *N,N*-диметилформамид (0.0328 мл, 0.423 ммоль) с последующим добавлением оксалилхлорида (0.705 мл, 1.41 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 5 мин и затем нагревали до температуры окружающей среды и оставляли перемешиваться в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и совыпаривали с толуолом (2×). Полученный в результате остаток разбавляли толуолом (3.2 мл), и к смеси добавляли (изоцианометил)бензол (0.0383 мл, 0.352 ммоль) и 2,6-лутидин (0.0411 мл, 0.352 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться в течение 2.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным хлоридом аммония (3 × 10 мл), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 20:80, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 525.5$ [M+H].

Стадия В: 4-[(1R,3R)-2,2-диметил-3-(2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

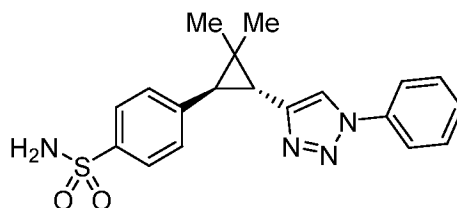
К раствору *трет*-бутил *трет*-бутил({4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]фенил}сульфонил)карбамата (125 мг, 0.238 ммоль) в дихлорметане (1.65 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.551 мл, 7.15 ммоль), и смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 40:60, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 369.3$ [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.02 (d, $J = 7.8$ Гц, 2 H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Гц, 2 H), 7.44-7.48 (m, 3 H), 7.41 (d, $J = 7.72$ Гц, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 2.52 (d, $J = 5.9$ Гц, 1 H) 2.37 (d, $J = 6.02$ Гц, 1 H), 1.24 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H).

ПРИМЕР 11



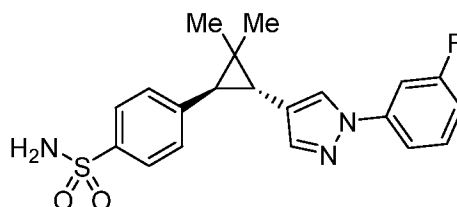
4-[(1*R*,3*R*)-2,2-Диметил-3-(3-фенилизоксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

К перемешанному раствору 4-[(1*R*,3*S*)-3-этинил-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида (промежуточное соединение 13) (9.8 мг, 0.039 ммоль), (нитрометил)бензола (5.4 мг, 0.039 ммоль) и бензолсульфонилхлорида (13.9 мг, 0.079 ммоль) добавляли триэтиламин (11.0 мкл, 0.079 ммоль) при -10°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в потоке газообразного азота. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 25:75. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом метанол:дихлорметан – от 0:100 до 10:90, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 369.3$ [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.85 (d, $J = 7.0$ Гц, 2 H); 7.78 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.52 (m, 5 H); 7.32 (s, 2 H); 6.95 (s, 1 H); 2.78 (d, $J = 6.0$ Гц, 1 H); 2.76 (d, $J = 6.0$ Гц, 1 H); 1.20 (s, 3 H); 0.96 (s, 3 H).

ПРИМЕР 12

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-Диметил-3-(1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

К раствору 4-[(1*R*,3*S*)-3-этинил-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида (промежуточное соединение 13) (30 мг, 0.120 ммоль), сульфата меди (3.84 мг, 0.024 ммоль) и натрий 2-(1,2-дигидроксиэтил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-фуран-3-олата (4.8 мг, 0.024 ммоль) в метаноле (1.0 мл) при температуре окружающей среды добавляли раствор азидобензола (0.5 М в *трет*-бутилметиловом эфире, 0.722 мл, 0.361 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1 ч, нагревали до 50°C и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и этилацетатом (30 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 35:65:0.1 до 65:35:0.1, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: m/z = 369.1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8.45 (s, 1 H); 7.86 (m, 4 H); 7.58 (m, 2 H); 7.48 (m, 3 H); 2.72 (d, J = 6.0 Гц, 1 H); 2.57 (d, J = 6.0 Гц, 1 H); 1.17 (s, 3 H); 1.00 (s, 3 H).

ПРИМЕР 13

4-[(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-Фторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид

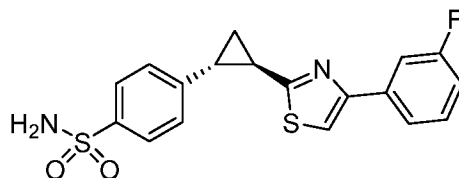
Стадия А: *N*-[(диметиламино)метилен]-4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид

К раствору *N*-[(диметиламино)метилен]-4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(диметиламино)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида (промежуточное соединение 14) (200 мг, 0.530 ммоль) и (3-фторфенил)гидразина (100 мг, 0.795 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли водный HCl (3 М, 0.530 мл, 1.59 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали до 60°C и оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщенным водным бикарбонатом натрия и разбавляли водой (20 мл) и дихлорметаном (20 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 441.2$ [M+H].

Стадия В: 4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид

К раствору *N*-[(диметиламино)метилен]-4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида (200 мг, 0.454 ммоль) в метаноле (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли гидразин гидрат (114 мг, 2.27 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь сразу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 40:60:0.1 до 60:40:0.1, с получением указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 386.1$ [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8.18 (s, 1 H); 7.84 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.66 (s, 1 H); 7.55 (t, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.46 (m, 3 H); 7.02 (t, $J = 8.0$ Гц, 1 H); 2.41 (d, $J = 6.0$ Гц, 1 H); 2.34 (d, $J = 6.0$ Гц, 1 H); 1.13 (s, 3 H); 0.94 (s, 3 H).

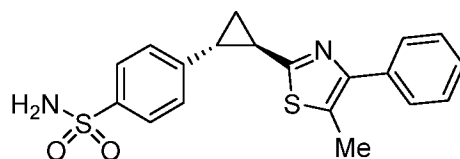
ПРИМЕР 14



4-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-Фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил}бензолсульфонамид

К раствору (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарботиоамида (промежуточное соединение 12) (100 мг, 0.39 ммоль) в этаноле (3.9 мл) добавляли 2-бром-1-(3-фторфенил)этанон (85 мг, 0.39 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 75°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (5 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 15:85:0.1 до 95:5:0.1, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: m/z = 375.2 [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.04 (s, 1 H); 7.80 (d, J = 7.9 Гц, 1 H); 7.73-7.76 (m, 4 H); 7.46-7.50 (m, 1 H); 7.43 (d, J = 8.0 Гц, 2 H); 7.30 (s, 2 H); 7.15-7.19 (m, 1 H); 2.88-2.92 (m, 1 H); 2.70-2.73 (m, 1 H); 1.84-1.88 (m, 1 H); 1.73-1.76 (m, 1 H).

ПРИМЕР 15

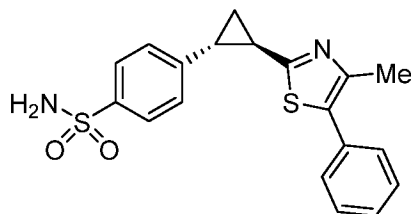


4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-Метил-4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

К раствору (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарботиоамида (промежуточное соединение 12) (50 мг, 0.20 ммоль) в этаноле (2.0 мл) добавляли 2-бром-1-фенилпропан-1-он (30 мкл, 0.20 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 75°C и оставляли перемешиваться в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (5 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 15:85:0.1 до 95:5:0.1. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под пониженным давлением. Дальнейшую очистку осуществляли путем промывания твердого остатка дихлорметаном с выходом указанного в заголовке соединения. MS: m/z = 371.2 [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7.73 (d, J = 8.0 Гц, 2 H); 7.65 (d, J = 7.7 Гц, 2 H); 7.46 (t, J =

7.6 Гц, 2 H); 7.41 (d, $J = 8.1$ Гц, 2 H); 7.34-7.37 (m, 1 H); 7.30 (s, 1 H); 2.75-2.78 (m, 1 H); 2.60-2.64 (m, 1 H); 1.75-1.79 (m, 1 H); 1.67-1.70 (m, 1 H).

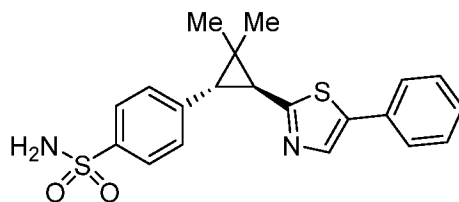
ПРИМЕР 16



4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-Метил-5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

К раствору (1*R*,2*R*)-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарботиоамида (промежуточное соединение 12) (50 мг, 0.20 ммоль) в этаноле (2.0 мл) добавляли 1-бром-1-фенилпропан-2-он (37.4 мг, 0.176 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 75°C и оставляли перемешиваться в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (5 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 15:85:0.1 до 95:5:0.1, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 371.2$ [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 7.73 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.45-7.46 (m, 4 H); 7.41 (d, $J = 8.2$ Гц, 3 H); 7.38 (s, 1 H); 7.29 (s, 2 H); 2.76-2.80 (m, 1 H); 2.61-2.64 (m, 1 H); 2.38 (s, 3 H); 1.76-1.80 (m, 1 H); 1.68-1.72 (m, 1 H).

ПРИМЕР 17



4-[(1*S*,3*S*)-2,2-Диметил-3-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

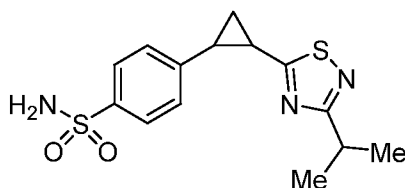
Стадия А: (1*S*,2*S*)-2,2-диметил-*N*-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксамид

К раствору (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 5) (100 мг, 0.371 ммоль) в дихлорметане (1.1 мл) и диметилсульфоксиде (0.12 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляли НАТУ (155 мг, 0.408 ммоль), 2-амино-1-фенилэтанон гидрохлорид (67 мг, 0.39 ммоль) и *N*-метилморфолин (0.12 мл, 1.1 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (5 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 75:25, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 387.3$ [M+H].

Стадия В: 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

К раствору (1*S*,3*S*)-2,2-диметил-*N*-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоксиамида (90 мг, 0.23 ммоль) в толуоле (1.9 мл) и тетрагидрофурана (0.47 мл) добавляли реагент Лавессона (99 мг, 0.25 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 3.5 ч. Добавляли воду (2 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток сначала очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 75:25, и затем с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 15:85:0.1 до 95:5:0.1, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 385.3$ [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.10 (s, 1 H); 7.77 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.64 (d, $J = 7.6$ Гц, 2 H); 7.53 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.44 (t, $J = 7.6$ Гц, 2 H); 7.35 (t, $J = 7.6$ Гц, 1 H); 7.32 (s, 2 H); 3.06 (d, $J = 6.1$ Гц, 1 H); 2.92 (d, $J = 6.1$ Гц, 1 H); 1.22 (s, 3 H); 0.97 (s, 3 H).

ПРИМЕР 18



4-{*транс*-2-[3-(Пропан-2-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид, энантиомер В

Стадия А: 5-(2-фенилциклопропил)-3-(пропан-2-ил)-1,2,4-тиадиазол

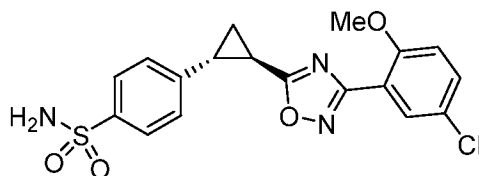
К раствору 5-хлор-3-изопропил-1,2,4-тиадиазола (1.00 г, 6.15 ммоль) в 1,4-диоксане (22 мл) добавляли (2-фенилциклопропил)бороновую кислоту (1.49 г, 9.22 ммоль) и карбонат цезия (4.01 г, 12.3 ммоль). Смесь дезоксигенировали азотом и добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (753 мг, 0.922 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 3.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через пробку целита, прополаскивая этилацетатом. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 90:10, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 245.1$ [M+H].

Стадия В: 4-{*транс*-2-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид, энантиомер В

К раствору 5-(2-фенилциклопропил)-3-(пропан-2-ил)-1,2,4-тиадиазола (1.01 г, 4.13 ммоль) в метиленхлориде (8.0 мл) при 0°C добавляли хлорсульфоновую кислоту (4.0 мл, 60 ммоль), и смесь оставляли медленно нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1.5 ч. Реакционную смесь добавляли по каплям в ледяную воду, и органический слой отделяли и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (8.0 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли гидроксид аммония (2.9 мл, 20.7 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Добавляли воду (10 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 100:10, с выходом указанного в заголовке соединения. Рацемат разделяли с помощью SFC, используя колонку ChiralPak AD-H, элюируя смесью этанол:диоксид углерода:изопропиламин – 55:45:0.3. Первый основной пик элюирования представлял собой 4-{*транс*-2-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид, энантиомер А, и второе элюируемое соединение представляло собой 4-{*транс*-2-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид, энантиомер В, указанное в заголовке соединения.

MS: $m/z = 324.1$ [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.74 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.42 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.31 (s, 2 H); 3.16-3.22 (m, 1 H); 3.09-3.14 (m, 1 H); 2.71-2.75 (m, 1 H); 1.80-1.85 (m, 2 H); 1.30 (d, $J = 6.9$ Гц, 6 H).

ПРИМЕР 19



4-((1R,2R)-2-[3-(5-Хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид

Стадия А: 3-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-(транс-2-фенилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол

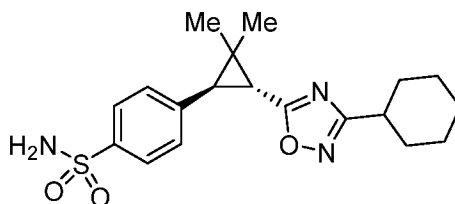
К раствору *транс*-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (487 мг, 3.00 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (535 мг, 3.30 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Затем добавляли 5-хлор-*N*-гидрокси-2-метоксибензимидамид (промежуточное соединение А1) (602 мг, 3.00 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 50:50, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 327.4$ [M+H].

Стадия В: 4-((1R,2R)-2-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид

В колбу, содержащую 3-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-(*транс*-2-фенилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол (732 мг, 2.24 ммоль), при 0°C добавляли холодную хлорсульфоновую кислоту (3.00 мл, 44.8 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали под пониженным давлением, остаток растворяли в 1,4-диоксане (20 мл), и добавляли гидроксид аммония (30%, 7.00 мл, 50.3 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток переносили в этилацетат (30 мл),

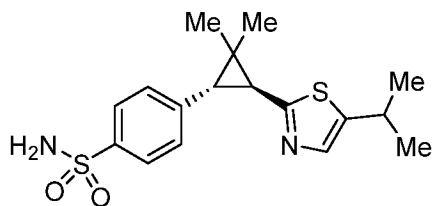
промывали водой (20 мл), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 5:95 до 100:0, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 406.2$ [M+H]. Рацемат разделяли с помощью SFC, используя колонку ChiralPak AD-H, элюируя смесью метанол:диоксид углерода – 50:50. Первый основной пик элюирования представлял собой 4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид, и второй основной пик элюирования представлял собой 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид, указанное в заголовке соединения. MS: $m/z = 406.2$ [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7.82 (d, *J* = 2.7 Гц, 1 H); 7.75 (d, *J* = 8.5 Гц, 2 H); 7.61 (dd, *J* = 2.7, 9.0 Гц, 1 H); 7.48 (d, *J* = 8.5 Гц, 2 H); 7.33 (s, 2 H); 7.27 (d, *J* = 9.0 Гц, 1 H); 3.89 (s, 3 H), 2.91 – 2.83 (m, 2 H); 1.91 – 1.84 (m, 2 H).

ПРИМЕР 20



4-((1*R*,3*R*)-3-(3-Циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид

К раствору (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 4) (162 мг, 0.602 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (107 мг, 0.660 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Затем добавляли *N'*-гидроксициклогексанкарбоксимидамид (85 мг, 0.600 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 105°C и оставляли перемешиваться в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и сразу очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:этанол:гексаны – от 3:1:96 до 36:13:51, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 376.3$ [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Гц, 2 H); 7.53 (d, *J* = 8.3 Гц, 2 H); 7.34 (s, 2 H); 2.95 (d, *J* = 6.1 Гц, 1 H); 2.90 (d, *J* = 6.1 Гц, 1 H); 2.80 – 2.74 (m, 1 H); 1.93 (br d, *J* = 12 Гц, 2 H); 1.73 (br d, *J* = 13 Гц, 2 H); 1.65 (br d, *J* = 9.0 Гц, 1 H); 1.49 (br q, *J* = 12 Гц, 2 H); 1.37 (br q, *J* = 12 Гц, 2 H); 1.28 – 1.22 (m, 1 H); 1.26 (s, 3 H); 0.96 (s, 3 H).

ПРИМЕР 21

4-((1S,3S)-2,2-Диметил-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил}бензолсульфонамид

Стадия А: (1S,3S)-2,2-диметил-N-(3-метил-2-оксобутил)-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксамид

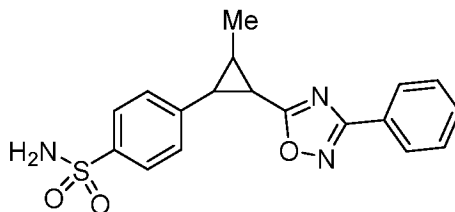
К раствору (1S,3S)-2,2-диметил-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 5) (100 мг, 0.371 ммоль) в дихлорметане (1.14 мл) и диметилсульфоксиде (124 мкл) добавляли HATU (155 мг, 0.408 ммоль), 1-амино-3-метилбутан-2-он гидрохлорид (53.6 мг, 0.390 ммоль) и N-метилморфолин (122 мкл, 1.11 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 15:85:0.1 до 95:5:0.1, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 353.3$ [M+H].

Стадия В: 4-((1S,3S)-2,2-диметил-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил}бензолсульфонамид

К раствору (1S,3S)-2,2-диметил-N-(3-метил-2-оксобутил)-3-(4-сульфамоилфенил)циклопропанкарбоксамид (95 мг, 0.27 ммоль) в толуоле (2.2 мл) и тетрагидрофуране (0.54 мл) добавляли реагент Лавессона (114 мг, 0.283 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду (10 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 15:85:0.1 до 95:5:0.1, и продукт, содержащий фракции, концентрировали под пониженным давлением. Остаток переносили в метанол (5 мл) и обрабатывали МР-карбонатом. Смесь оставляли перемешиваться в

течение 20 мин. Смесь фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = [M+H]$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.75 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.49 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.41 (s, 1 H); 7.30 (s, 2 H); 3.18 (m, 1 H); 2.93 (d, $J = 6.1$ Гц, 1 H); 2.81 (d, $J = 6.1$ Гц, 1 H); 1.27 (d, $J = 6.8$ Гц, 6 H); 1.16 (s, 3 H); 0.92 (s, 3 H).

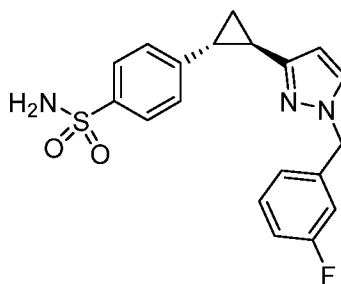
ПРИМЕР 22



4-(2-Метил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)бензолсульфонамид, диастереомер 4

К раствору 2-метил-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновой кислоты, диастереомер 4 (промежуточное соединение 15) (25 мг, 0.098 ммоль) в 1,4-диоксане (0.5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (19.1 мг, 0.118 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 50°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Затем добавляли *N*'-гидроксibenзимидамид (14.7 мг, 0.108 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 120°C и оставляли перемешиваться в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 5:95 до 50:50, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 356.2$ $[M+H]$. ^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -DMSO): δ 7.99 (d, $J = 6.4$ Гц, 2 H); 7.79 (d, $J = 8.2$ Гц, 2 H); 7.63 – 7.55 (m, 5 H); 7.35 (s, 2 H); 3.11 (dd, $J = 9.8, 5.2$ Гц, 1 H); 3.01 (t, $J = 5.0$ Гц, 1 H); 2.12 – 2.07 (m, 1 H); 1.00 (d, $J = 6.1$ Гц, 3 H).

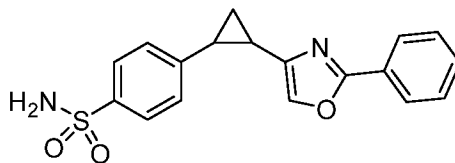
ПРИМЕР 23



4-[(1R,2R)-2-[1-(3-Фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]циклопропил]бензолсульфонамид

К раствору *N*-[(диметиламино)метилен]-4-[(1R,2R)-2-(1H-пиразол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамида (промежуточное соединение 17) (25 мг, 0.079 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0.785 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляли раствор NaHMDS (1.0 М в тетрагидрофуране, 0.079 мл, 0.079 ммоль) в толуоле и 3-фторбензилхлорид (14 мг, 0.094 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток обрабатывали раствором гидразина гидрата (28% в этаноле/воде, 1.0 мл, 8.8 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 1.5 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 5:95:0.1 до 55:45:0.1, с получением указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 372.5$ [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 7.74 (s, 1 H); 7.69 (d, $J = 8.1$ Гц, 2 H); 7.38 (m, 1 H); 7.31 (d, $J = 7.9$ Гц, 2 H); 7.26 (s, 2 H); 7.11 (m, 1 H); 7.03 (m, 2 H); 6.12 (s, 1 H); 5.27 (s, 2 H); 2.25 (m, 2 H); 1.45 (m, 2 H).

ПРИМЕР 24

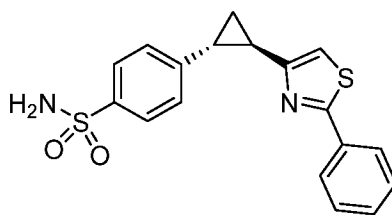


4-[транс-2-(2-Фенил-1,3-оксазол-4-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

К раствору *N*-[(диметиламино)метилен]-4-[транс-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида (промежуточное соединение 16) (30 мг, 0.079 ммоль) в толуоле (0.79 мл) последовательно добавляли 4-бром-2-фенилоксазол (31 мг, 0.12 ммоль), хлор[(ди(1-адамантил)-*N*-бутилфосфин)-2-(2-

аминобифенил)]палладий (II) (5.3 мг, 0.0079 ммоль) и водный раствор фосфата калия трехосновного (1 М, 0.238 мл, 0.238 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (3 мл), фильтровали через SPE картридж, содержащий целит, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток обрабатывали раствором гидразина гидрата (37% в воде/этаноле, 1.5 мл, 17.6 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 1.5 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 20:80:0.1 до 60:40:0.1, с получением указанного в заголовке соединения. MS: m/z = 341.1 [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8.07 (s, 1 H); 7.95 (s, 2 H); 7.23 (d, J = 7.9 Гц, 2 H); 7.53 (m, 3 H); 7.37 (d, J = 8.3 Гц, 2 H); 7.28 (s, 2 H); 6.12 (s, 1 H); 5.27 (s, 2 H); 2.54 (m, 2 H); 1.45 (m, 2 H); 2.42 (m, 1 H); 2.32 (m, 1 H); 1.60 (m, 1 H), 1.50 (m, 1 H).

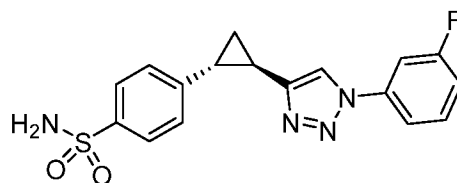
ПРИМЕР 25



4-[(1R,2R)-2-(2-Фенил-1,3-тиазол-4-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

К раствору 4-[(1R,2R)-2-(2-хлорацетил)циклопропил]бензолсульфонамида (промежуточное соединение 18) (100 мг, 0.37 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли бензолкарботиоамид (60 мг, 0.44 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 60°C и оставляли перемешиваться 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:гидроксид аммония – от 10:90:0.05 до 90:10:0.05, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: m/z = 357.1 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD): δ 7.90-7.92 (m, 2 H), 7.79 (d, J = 7.60 Гц, 2 H), 7.43-7.45 (m, 3 H), 7.33 (d, J = 8.8 Гц, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 2.40-2.51 (m, 2 H), 1.66-1.72 (m, 1 H), 1.56-1.62 (m, 1 H).

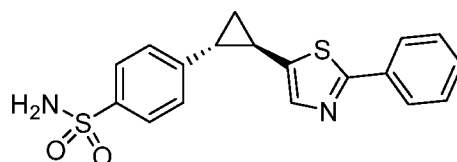
ПРИМЕР 26



4-[(1R,2R)-2-[1-(3-Фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]циклопропил]бензолсульфонамид

К раствору 4-[(1R,2R)-2-этинилциклопропил]бензолсульфонамида (промежуточное соединение 19) (50 мг, 0.226 ммоль) в метаноле (2 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляли сульфат меди (II) (7.2 мг, 0.045 ммоль), натрия 2-(1,2-дигидрокси-этил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-фуран-3-олат (9.0 мг, 0.045 ммоль) и 1-азидо-3-фторбензол (31 мг, 0.23 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:гидроксид аммония – от 26:74:0.05 до 56:44:0.05, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: m/z = 359.1 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.34 (s, 1 H); 7.83 (m, 4 H); 7.32 (m, 4 H); 2.47 (m, 1 H); 2.42 (m, 1 H); 1.69 (m, 1 H); 1.59 (m, 1 H).

ПРИМЕР 27



4-[(1R,2R)-2-(2-Фенил-1,3-тиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

Стадия А: трет-бутил трет-бутил[(4-[(1R,2R)-2-[(2-оксо-2-фенилэтил)карбамоил]циклопропил]фенил)сульфонил]карбамат

К перемешанной смеси трет-бутил трет-бутил[(4-[(1R,2R)-2-[(R)-глицил]циклопропил]фенил)сульфонил]карбамата (промежуточное соединение 20) (125 мг, 0.304 ммоль) и карбоната калия (842 мг, 6.09 ммоль) в этилацетате (5 мл) и воде (5 мл) при температуре окружающей среды добавляли бензоилхлорид (856 мг, 6.09 ммоль) по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин и затем разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяли и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью

этилацетат:петролейный эфир – 50:50, с выходом указанного в заголовке соединения с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 537.1$ $[M+Na]$.

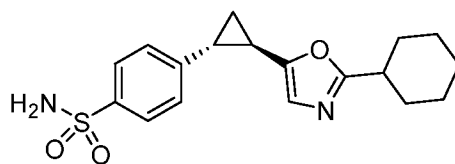
Стадия В: трет-бутил трет-бутил({4-[(1R,2R)-2-(2-фенил-1,3-тиазол-5-ил)циклопропил]фенил}сульфонил)карбамат

К перемешанному раствору трет-бутил трет-бутил[(4-{(1R,2R)-2-[(R)-N-(фенилкарбонил)глицил]циклопропил}фенил)сульфонил]карбамата (92 мг, 0.18 ммоль) в толуоле (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли реагент Лавессона (72.3 мг, 0.179 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z = 513.2$ $[M+H]$.

Стадия С: 4-[(1R,2R)-2-(2-фенил-1,3-тиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

К раствору трет-бутил трет-бутил({4-[(1R,2R)-2-(2-фенил-1,3-тиазол-5-ил)циклопропил]фенил}сульфонил)карбамата (92 мг, 0.18 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли трифторуксусную кислоту (2.00 мл, 26.0 ммоль) по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (10 мл) и дихлорметан (5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:гидроксид аммония – от 10:90:0.05 до 90:10:0.05, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 357.1$ $[M+H]$. 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7.83 (m, 4 H); 7.61 (s, 1 H); 7.44 (m, 3 H); 7.33 (d, $J = 8.4$ Гц, 2 H); 2.52 (m, 1 H); 2.39 (m, 1 H); 1.67 (m, 1 H); 1.61 (m, 1 H).

ПРИМЕР 28



4-[(1R,2R)-2-(2-Циклогексил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

Стадия А: *трет*-бутил *трет*-бутил[(4-{(1*R*,2*R*)-2-[(*R*)-N-(циклогексилкарбонил)глицил]циклопропил}фенил)сульфонил]карбамат

К перемешанной смеси *трет*-бутил *трет*-бутил[(4-{(1*R*,2*R*)-2-[(*R*)-глицил]циклопропил}фенил)сульфонил]карбамата (промежуточное соединение 20) (300 мг, 0.73 ммоль) и карбоната калия (2.02 г, 14.6 ммоль) в этилацетате (5 мл) и воде (5 мл) при температуре окружающей среды добавляли циклогексанкарбонил хлорид (2.14 г, 14.6 ммоль) по каплям. Смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин, затем разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 50:50, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 543.0$ [M+Na].

Стадия В: *N*-*трет*-бутил-4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-циклогексил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

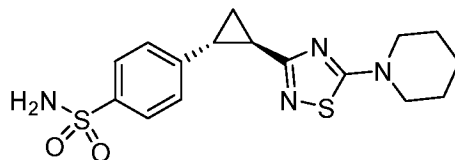
К перемешанному раствору *трет*-бутил *трет*-бутил[(4-{(1*R*,2*R*)-2-[(*R*)-N-(циклогексилкарбонил)глицил]циклопропил}фенил)сульфонил]карбамата (120 мг, 0.23 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли фосфорилхлорид (0.64 мл, 6.9 ммоль) по каплям. Смесь нагревали до 70°C и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (10 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл). Органический слой отделяли, высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z = 543.0$ [M+H].

Стадия С: 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-циклогексил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

К перемешанному раствору *N*-*трет*-бутил-4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-циклогексил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида (90 мг, 0.22 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли трифторуксусную кислоту (2.0 мл, 26.0 ммоль) по каплям. Смесь нагревали до 30°C и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия (10 мл) и дихлорметаном (5 мл). Органический слой отделяли, высушивали (сульфат магния) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:гидроксид аммония – от 10:90:0.05 до 90:10:0.05, с выходом указанного в заголовке соединения MS: $m/z = 347.2$ [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц,

CD₃OD): δ 7.81 (d, J = 8.4 Гц, 2 H), 7.33 (d, J = 8.4 Гц, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 2.76- 2.78 (m, 1 H), 2.33-2.39 (m, 2 H), 2.01-2.03 (m, 2 H), 1.80-1.83 (m, 2 H), 1.71-1.74 (m, 1 H), 1.49-1.58 (m, 4 H), 1.26-1.47 (m, 3 H).

ПРИМЕР 29



4-[(1R,2R)-2-[5-(Пиперидин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]циклопропил]бензолсульфонамид

Стадия А: 4-[(1R,2R)-2-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-тиадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

К перемешанной смеси (1R,2R)-N'-гидрокси-2-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбосимидамида (промежуточное соединение 22) (0.83 г, 3.25 ммоль) в тетрагидрофуране (33 мл) при температуре окружающей среды добавляли ди-1*H*-имидазол-1-илметантион (0.869 г, 4.88 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Добавляли воду (25 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (33 мл) и добавляли диэтиловый эфират трифторида бора (3.29 мл, 25.9 ммоль) по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 6 ч. Добавляли воду (25 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 5:95:0.1 до 95:5:0.1, с получением указанного в заголовке соединения. MS: m/z = 298.0 [M+H].

Стадия В: 4-[(1R,2R)-2-(5-хлор-1,2,4-тиадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамид

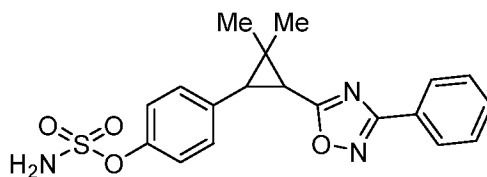
К перемешанной смеси 4-[(1R,2R)-2-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-тиадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамида (157 мг, 0.528 ммоль) в ацетонитриле (4.64 мл) при температуре окружающей среды добавляли оксихлорид фосфора (2.00 мл, 21.5 ммоль).

Реакционную смесь нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли по каплям в холодный насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (5 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (30 мл) и насыщенным водным хлоридом натрия (30 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 100:0, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 316.0$ [M+H].

Стадия С: 4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамид

К раствору 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-хлор-1,2,4-тиадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамида (20 мг, 0.063 ммоль) в тетрагидрофуране (0.2 мл) при температуре окружающей среды добавляли пиперидин (31 мкл, 0.32 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь сразу очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:гексаны – от 0:100 до 70:30, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 365.2$ [M+H]. ¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD): δ 7.80 (d, $J = 8.1$ Гц, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Гц, 2 H), 3.50 (d, $J = 5.5$ Гц, 4 H), 3.32 (br s, 1 H), 2.56-2.59 (m, 1 H), 2.31-2.34 (m, 1 H), 1.74-1.78 (m, 1 H), 1.68-1.70 (m, 5 H), 1.48-1.51 (m, 1 H).

ПРИМЕР 30



4-[*транс*-2,2-Диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]фенилсульфамат

Стадия А: *трет*-бутил ({4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил] фенокси}сульфонил)карбамат

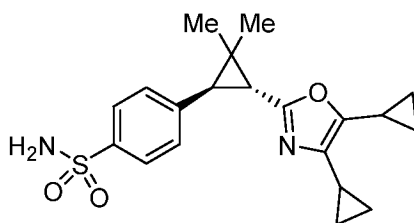
К раствору 4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]фенола (промежуточное соединение 23) (30 мг, 0.098 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли триэтиламин (0.14 мл, 0.98 ммоль) и *трет*-

бутил(хлорсульфонил)карбамат (106 мг, 0.492 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Добавляли (10 мл) воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 386.1$ $[M+H-CO_2C(CH_3)_3]$.

Стадия В: 4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]фенилсульфамат

К раствору *трет*-бутил ({4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]фенокси}сульфонил)карбамата (30 мг, 0.062 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли трифторуксусную кислоту (2.00 мл, 26.0 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:гидроксид аммония – от 50:50:0.05 до 80:20:0.05, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 386.0$ $[M+H]$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.06-8.08 (m, 2 H), 7.47-7.50 (m, 3 H), 7.28-7.29 (m, 4 H), 5.03 (br s, 2 H), 3.01 (d, $J = 6.0$ Гц, 1 H), 2.53 (d, $J = 6.4$ Гц, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H).

ПРИМЕР 31



4-[(1*R*,3*R*)-3-(4,5-Дициклопропил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид

Стадия А: *трет*-бутил *трет*-бутил[4-{(1*R*,3*R*)-3-[(1,2-дициклопропил-2-оксоэтил)карбамоил]-2,2-диметилциклопропил}фенил)сульфонил]карбамат

К перемешанному раствору (1*R*,3*R*)-3-{4-[*трет*-бутоксикарбонил](*трет*-бутил)сульфамойл]фенил}-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное

соединение 8) (50 мг, 0.117 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли НАТУ (89 мг, 0.24 ммоль) и триэтиламин (0.049 мл, 0.35 ммоль). Добавляли 2-амино-1,2-дициклопропилэтанон (49 мг, 0.14 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 30°C и оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 33:67, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 547.1$ [M+H].

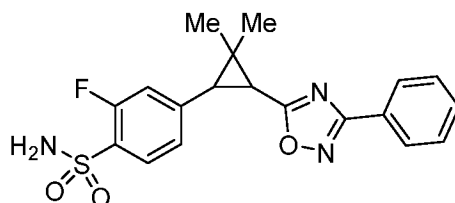
Стадия В: трет-бутил трет-бутил(4-[(1R,3R)-3-(4,5-дициклопропил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]фенил)сульфонил)карбамат

К раствору трет-бутил трет-бутил[(4-[(1R,3R)-3-[(1,2-дициклопропил-2-оксоэтил)карбамоил]-2,2-диметилциклопропил]фенил)сульфонил]карбамата (40 мг, 0.073 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли оксихлорид фосфора (0.068 мл, 0.73 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z = 529.3$ [M+H].

Стадия С: 4-[(1R,3R)-3-(4,5-дициклопропил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамид

К раствору трет-бутил трет-бутил((4-((1R,3R)-3-(4,5-дициклопропилоксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил)фенил)сульфонил)карбамата (40 мг, 0.076 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл, 26.0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 30°C и оставляли перемешиваться в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:гидроксид аммония – от 10:90:0.05 до 90:10:0.05, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 373.2$ [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.83 (d, $J = 8.4$ Гц, 2 H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Гц, 2 H), 2.76 (d, $J = 6.4$ Гц, 1 H), 2.42 (d, $J = 6.0$ Гц, 1 H), 1.95-1.97 (m, 1 H), 1.81-1.83 (m, 1 H), 1.17 (s, 3 H), 0.94-0.96 (m, 2 H), 0.92 (s, 3 H), 0.81-0.86 (m, 4 H), 0.74-0.76 (m, 2 H).

ПРИМЕР 32



4-[*транс*-2,2-Диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-2-фторбензолсульфонамид, энантиомер А

Стадия А: *N*-({[*транс*-3-(3-фтор-4-сульфамойлфенил)-2,2-диметилциклопропил]карбонил}окси)бензолкарбоксимидамид

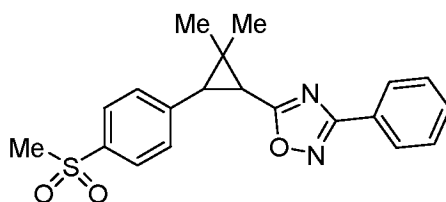
К перемешанному раствору метил *транс*-3-(2-фтор-4-сульфамойлфенил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилата (промежуточное соединение 25) (130 мг, 0.431 ммоль) в метаноле (2 мл), тетрагидрофуране (2 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (181 мг, 4.31 ммоль), и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и добавляли воду (30 мл). Полученную в результате смесь доводили до pH 5 путем добавления водного раствора HCl (1 М) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл), добавляли HATU (160 мг, 0.421 ммоль) и диизопропилэтиламин (0.201 мл, 1.15 ммоль), и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин. Добавляли *N*-гидроксibenзимидамид (104 мг, 0.766 ммоль), и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z = 406.2$ [M+H].

Стадия В: 4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-2-фторбензолсульфонамид, энантиомер А

Раствор *N*-({[*транс*-3-(3-фтор-4-сульфамойлфенил)-2,2-диметилциклопропил]карбонил}окси)бензолкарбоксимидамида (125 мг, 0.308 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:гидроксид аммония – от 40:60:0.05 до 70:30:0.05, с выходом указанного в заголовке соединения. Рацемат разделяли с помощью SFC, используя колонку ChiralPak AD-H, элюируя

градиентом этанол:CO₂:гидроксид аммония – от 40:60:0.1 до 100:0:0.1. Первый основной пик элюирования представлял собой 4-[2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-2-фторбензолсульфонамид, энантиомер А, указанное в заголовке соединения. MS: $m/z = 388.0$ [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8.04-8.06 (m, 2 H), 7.86 (app t, $J = 4.2$ Гц, 1 H), 7.51-7.54 (m, 3 H), 7.28-7.33 (m, 2 H), 3.10 (d, $J = 5.6$ Гц, 1 H), 2.89 (d, $J = 6.4$ Гц, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H).

ПРИМЕР 33



5-(*транс*-2,2-Диметил-3-(4-(метилсульфонил)фенил)циклопропил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол

Стадия А: 5-(*транс*-2,2-диметил-3-(4-(метилтио)фенил)циклопропил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол

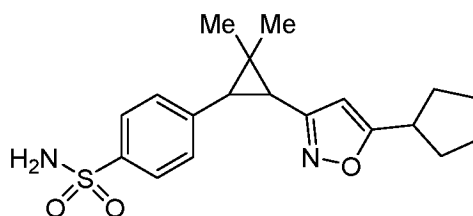
К перемешанному раствору метил *транс*-2,2-диметил-3-(4-(метилтио)фенил)циклопропанкарбоксилата (промежуточное соединение 28) (750 мг, 3.00 ммоль) в метаноле (9 мл) и воде (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли гидроксид натрия (240 мг, 5.99 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и оставляли перемешиваться в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали под пониженным давлением, и смесь доводили до pH ≈ 3 путем добавления водного раствора HCl (3 М). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 $\times$ 15 мл), и объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при температуре окружающей среды и добавляли триэтиламин (0.35 мл, 2.54 ммоль), НАТУ (354 мг, 0.93 ммоль) и *N*-гидроксибензимидамид (173 мг, 1.27 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 мин, нагревали до 100°C, и оставляли перемешиваться в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли (10 мл) воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 $\times$ 10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток

очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:петролейный эфир – 10:90, с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 337.1$ [M+H].

Стадия В: 5-(*транс*-2,2-диметил-3-(4-(метилсульфонил)фенил)циклопропил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол

К перемешанному раствору 5-(*транс*-2,2-диметил-3-(4-(метилтио)фенил)циклопропил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазола (50 мг, 0.15 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли *m*-CPBA (80%, 51.3 мг, 0.30 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия (1 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (1 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:гидроксид аммония – от 45:55:0.05 до 75:25:0.05, с получением указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 369.0$ [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.03-8.08 (m, 2 H); 7.93 (d, $J = 8.4$ Гц, 2 H); 7.60 (d, $J = 8.2$ Гц, 2 H); 7.48-7.56 (m, 3 H); 3.11-3.15 (m, 4 H); 2.90 (d, $J = 6.2$ Гц, 1 H); 1.42 (s, 3 H); 1.06 (s, 3 H).

ПРИМЕР 34

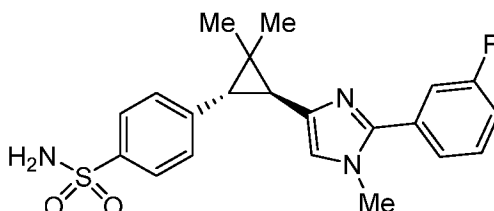


4-(*транс*-3-(5-Циклопентилизоксазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид

К перемешанному раствору 4-(*транс*-3-((гидроксиимино)метил)-*транс*-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамида (промежуточное соединение 37) (75 мг, 0.28 ммоль) и этинилциклопентана (52.6 мг, 0.559 ммоль) в метаноле (2.4 мл) и воде (0.6 мл) при температуре окружающей среды добавляли [бис(трифторацетокси)иодо]бензол (240 мг, 0.56 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 47:53:0.1 до 67:33:0.1, с получением

указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 361.1$ [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.85 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 7.44 (d, $J = 8.0$ Гц, 2 H); 6.16 (s, 1 H); 3.19-3.28 (m, 1 H); 2.66 (d, $J = 6.0$ Гц, 1 H); 2.42 (d, $J = 6.4$ Гц, 1 H); 2.10 (d, $J = 6.0$ Гц, 2 H); 1.67-1.84 (m, 6 H); 1.17 (s, 3 H); 0.96 (s, 3 H).

ПРИМЕР 35



4-((1S,3S)-3-((2-(3-Фторфенил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид

Стадия А: трет-бутил трет-бутил((4-((1S,3S)-3-(2-(3-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил)фенил)сульфонил)карбамат

К перемешанному раствору трет-бутил трет-бутил((4-((1S,3S)-3-(2-хлорацетил)-2,2-диметилциклопропил)фенил)сульфонил)карбамата (промежуточное соединение 29) (100 мг, 0.22 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли 3-фторбензимидамид (39.2 мг, 0.28 ммоль) и DIEA (0.11 мл, 0.66 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z = 542.7$ [M+H].

Стадия В: 4-((1S,3S)-3-(2-(3-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамид

К перемешанному раствору трет-бутил трет-бутил((4-((1S,3S)-3-(2-(3-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил)фенил)сульфонил)карбамата (30 мг, 0.055 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл, 0.055 ммоль), и реакционную смесь оставляли

перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:гидроксид аммония – от 40:60:0.05 до 70:30:0.05, с получением указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 386.0$ [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.85 (d, $J = 8.2$ Гц, 2 H); 7.67-7.69 (m, 1 H); 7.60-7.63 (m, 1 H); 7.42-7.49 (m, 3 H); 7.07-7.12 (m, 1 H); 6.96 (s, 1 H); 2.50 (d, $J = 6.3$ Гц, 1 H); 2.41 (d, $J = 6.3$ Гц, 1 H); 1.13 (s, 3 H); 0.97 (s, 3 H).

Стадия С: *трет*-бутил *трет*-бутил[(4-{(1*S*,3*S*)-3-[2-(3-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}фенил)сульфонил]карбамат и *трет*-бутил *трет*-бутил[(4-{(1*S*,3*S*)-3-[2-(3-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил}фенил)сульфонил]карбамат

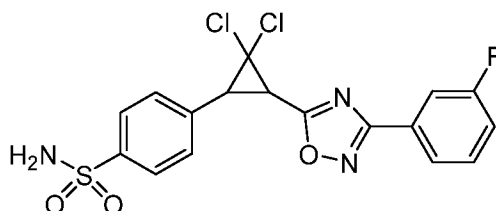
К перемешанному раствору *трет*-бутил *трет*-бутил((4-((1*S*,3*S*)-3-(2-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил)фенил)сульфонил)карбамата (30 мг, 0.055 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли карбонат калия (15.3 мг, 0.11 ммоль) и иодометан (11.8 мг, 0.083 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с выходом указанных в заголовке соединений в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии. MS: $m/z = 556.7$ [M+H].

Стадия D: 4-{(1*S*,3*S*)-3-[2-(3-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамид

К перемешанному раствору *трет*-бутил *трет*-бутил[(4-{(1*S*,3*S*)-3-[2-(3-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}фенил)сульфонил]карбамата и *трет*-бутил *трет*-бутил[(4-{(1*S*,3*S*)-3-[2-(3-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил}фенил)сульфонил]карбамата (30 мг, 0.054 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл, 0.055 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью метанол:дихлорметан – 9:91, и затем с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:гидроксид аммония – от 30:70:0.05 до 60:40:0.05, с получением

указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 400.0$ [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.85 (d, $J = 8.2$ Гц, 2 H); 7.50-7.58 (m, 1 H); 7.43-7.49 (m, 3 H); 7.39-7.42 (m, 1 H); 7.18-7.26 (m, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 3.75 (s, 3 H); 2.47 (d, $J = 6.3$ Гц, 1 H); 2.38 (d, $J = 6.7$ Гц, 1 H); 1.15 (s, 3 H); 0.96 (s, 3 H).

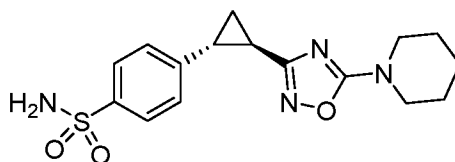
ПРИМЕР 36



4-{*транс*-2,2-Дихлор-3-[3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамид

К перемешанному раствору *транс*-2,2-дихлор-3-(4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 30) (20 мг, 0.064 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли оксалилдихлорид (16.37 мг, 0.13 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (0.00050 мл, 0.00645 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) при температуре окружающей среды, добавляли триэтиламин (0.018 мл, 0.13 ммоль) и 3-фтор-*N*'-гидроксибензимидамид (19.89 мг, 0.13 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин. Добавляли воду (5 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в *N,N*-диметилформамиде (1 мл), нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 43:57:0.1 до 73:27:0.1, с получением указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 427.8$ [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.95-7.97 (m, 2 H); 7.81-7.83 (m, 1 H); 7.79-7.80 (m, 1 H); 7.42-7.51 (m, 3 H); 7.15-7.20 (m, 1 H); 4.90 (s, 2 H); 3.89 (d, $J = 8.4$ Гц, 1 H); 3.48 (d, $J = 8.4$ Гц, 1 H).

ПРИМЕР 37



4-((1R,2R)-2-[5-(Пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамид

Стадия А: *N*-[(диметиламино)метилен]-4-((1R,2R)-2-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамид

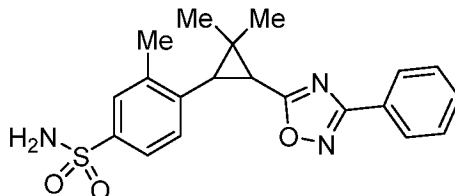
Смесь (1R,2R)-2-(4-{[(диметиламино)метилен]сульфамойл}фенил)-*N*-гидроксициклопропанкарбоксимидамида (промежуточное соединение 31) (50 мг, 0.161 ммоль), 1-пиперидинкарбонитрила (11.9 мг, 0.108 ммоль) и хлорида цинка (II) (22.0 мг, 0.161 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. К полученной в результате смеси добавляли 4-толуолсульфоновую кислоту, моногидрат (30.6 мг, 0.161 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 85°C и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 404.1$ [M+H].

Стадия В: 4-((1R,2R)-2-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамид

К перемешанному раствору *N*-[(диметиламино)метилен]-4-((1R,2R)-2-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида (20 мг, 0.050 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли гидразин гидрат (2.5 мг, 0.050 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин, затем добавляли воду (5 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат натрия) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота – от 15:85:0.1 до 95:5:0.1, и продукт, содержащий фракции, концентрировали под пониженным давлением с выходом указанного в заголовке соединения. MS: $m/z = 349.1$

[M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.81 (d, $J = 8.4$ Гц, 2 H); 7.33 (d, $J = 8.4$ Гц, 2 H); 3.55-3.58 (m, 4 H); 2.53 (m, 1 H); 2.19 (m, 1 H); 1.63-1.68 (m, 7 H); 1.54 (m, 1 H).

ПРИМЕР 38



4-[*транс*-2,2-Диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-3-метилбензолсульфонамид, энантиомер А

Стадия А: *транс*-2,2-диметил-3-(2-метил-4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновая кислота

К перемешанному раствору метил *транс*-2,2-диметил-3-(2-метил-4-сульфамойлфенил)циклопропана карбоксилата (промежуточное соединение 32) (110 мг, 0.370 ммоль) в метаноле (2 мл), тетрагидрофуране (2 мл) и воде (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли гидроксид лития (155 мг, 4.31 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, добавляли воду (30 мл), и водный слой доводили до $\text{pH} \approx 5$ путем добавления водного раствора HCl (1 М). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения в достаточной степени чистоты для использования на следующей стадии.

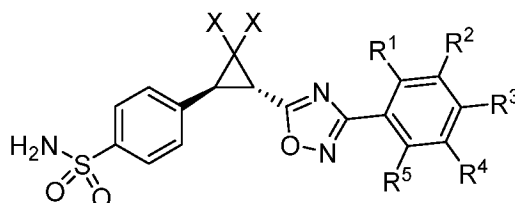
Стадия В: 4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-3-метилбензолсульфонамид, энантиомер А

К перемешанному раствору *транс*-2,2-диметил-3-(2-метил-4-сульфамойлфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (103 мг, 0.364 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли NATU (138 мг, 0.364 ммоль) и DIEA (0.190 мл, 1.091 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин. Добавляли *N*-гидроксипенцимидамид (99 мг, 0.73 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную

смесь затем нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом смеси ацетонитрил:вода:гидроксид аммония – от 30:70:0.05 до 60:40:0.05, с получением рацемического указанного в заголовке соединения. Рацемат разделяли с помощью SFC, используя колонку IC, элюируя смесью этанол:CO₂:гидроксид аммония – от 45:55:0.1 до 100:0:0.1. Первый основной пик элюирования представлял собой 4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-3-метилбензолсульфонамид, энантиомер A, указанное в заголовке соединения. MS: m/z = 384.0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8.04-8.09 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.02 Гц, 1 H), 7.50-7.56 (m, 3 H), 7.39 (d, J = 8.22 Гц, 1 H), 3.00 (d, J = 6.06 Гц, 1 H), 2.85 (d, J = 6.26 Гц, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H).

Примеры, приведенные в следующих таблицах, были получены по аналогии с приведенными выше примерами, как описано или получено в результате аналогичных преобразований с модификациями, известными специалистам в данной области техники. Необходимые исходные вещества, описанные здесь, являются коммерчески доступными, известными в литературе или легко синтезируемыми специалистом в данной области. В некоторых путях применялись эффективные стратегии использования защитных групп.

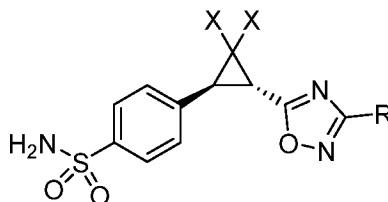
ТАБЛИЦА EX-A



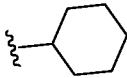
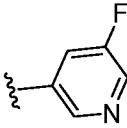
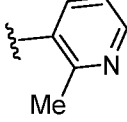
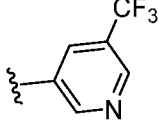
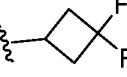
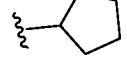
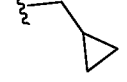
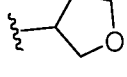
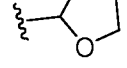
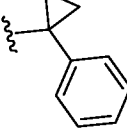
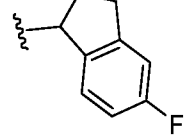
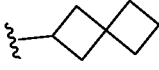
Пример	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
A1	Me	O Me	H	H	Cl	H	434.2
A2	Me	CF ₃	H	F	H	H	456.2
A3	Me	H	H	H	H	H	370.2
A4	Me	OiP r	H	H	Cl	H	462.1

Пример	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
A5	H	H	H	H	H	H	342.2
A6	Me	Me	H	H	F	H	402.2
A7	Me	F	H	F	H	H	406.2
A8	H	F	H	F	H	H	378.1
A9	F	H	H	H	H	H	378.2
A10	Me	H	F	H	H	H	388.3
A11	Me	F	H	H	H	F	406.3
A12	Me	F	H	H	H	H	388.2
A13	Me	CF ₃	H	H	H	H	438.3
A14	Me	H	Br	H	H	H	448.2
A15	H	$\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \\ \text{Me} \end{smallmatrix}$	H	H	Cl	H	406.2

ТАБЛИЦА EX-B



Пример	X	R	MS [M + H]
B1	Me		336.2
B2	Me		389.1
B3	Me		348.2

Пример	X	R	MS [M + H]
B4	H		348.2
B5	H		361.2
B6	H		357.3
B7	Me		439.3
B8	Me		384.3
B9	Me		362.3
B10	Me		348.2
B11	Me		364.3
B12	Me		364.3
B13	Me		410.3
B14	Me		428.1
B15	Me		388.2

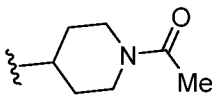
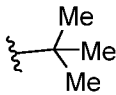
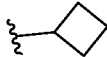
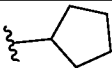
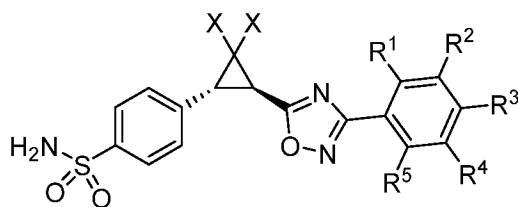
Пример	X	R	MS [M + H]
B16	Me		419.2
B17	F		358.2
B18	F		356.2
B19	F		370.2

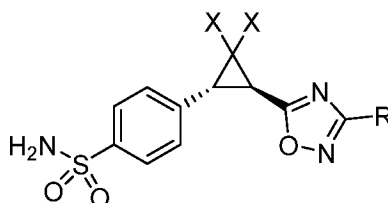
ТАБЛИЦА ЕХ-С



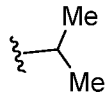
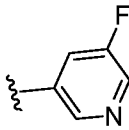
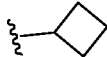
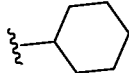
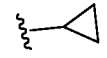
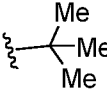
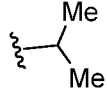
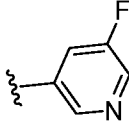
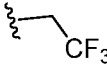
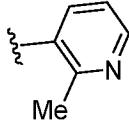
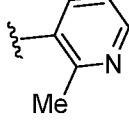
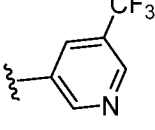
Пример	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
C1	Me		H	H	Cl	H	434.2
C2	Me	CF ₃	H	F	H	H	456.2
C3	Me	OiP r	H	H	Cl	H	462.1
C4	Me	H	H	H	H	H	370.1
C5	H	H	H	H	H	H	342.2
C6	H	CF ₃	H	H	H	H	410.3
C7	H	CF ₃	H	F	H	H	428.2
C8	H	CF ₃	H	H	F	H	428.2
C9	H	F	H	H	H	F	378.2
C10	H	H	Br	H	H	H	421.2

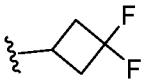
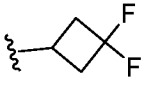
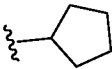
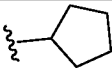
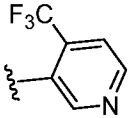
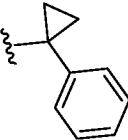
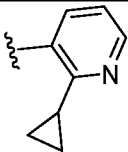
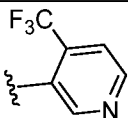
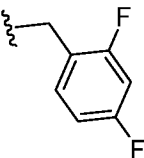
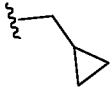
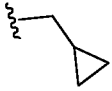
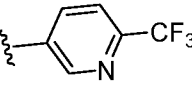
Пример	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
C11	H	Me	H	H	H	F	374.2
C12	Me	F	H	F	H	H	406.2
C13	H	F	H	F	H	H	378.2
C14	H	H	H	F	H	H	360.2
C15	H	F	F	H	H	H	378.1
C16	H	F	H	H	F	H	378.1
C17	H	Me	H	H	H	H	356.2
C18	H	H	Me	H	H	H	356.2
C19	H	H	H	Me	H	H	356.2
C20	H	F	H	H	H	H	360.2
C21	F	H	H	H	H	H	378.2

ТАБЛИЦА EX-D



Пример	X	R	MS [M + H]
D1	F		344.2
D2	Me		439.3
D3	Me		376.1
D4	Me		371.0

Пример	X	R	MS [M + H]
D5	Me		336.1
D6	Me		389.1
D7	Me		348.2
D8	H		348.2
D9	Me		334.2
D10	Me		350.2
D11	H		308.2
D12	H		361.2
D13	Me	Me	308.2
D14	Me		376.2
D15	Me		385.3
D16	H		357.3
D17	Me		439.3

Пример	X	R	MS [M + H]
D18	Me		384.3
D19	H		356.2
D20	Me		362.4
D21	H		334.2
D22	H		411.2
D23	H		382.3
D24	H		383.3
D25	H		411.2
D26	H		392.2
D27	Me		348.3
D28	H		320.2
D29	Me		439.3

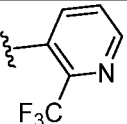
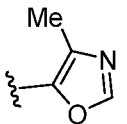
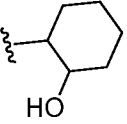
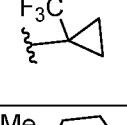
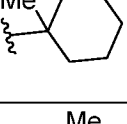
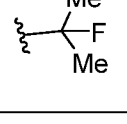
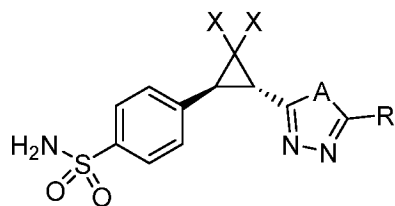
Пример	X	R	MS [M + H]
D30	Me		439.3
D31	H		347.2
D32	Me		392.0
D33	Me		402.0
D34	Me		389.5
D35	F		362.1

ТАБЛИЦА EX-E



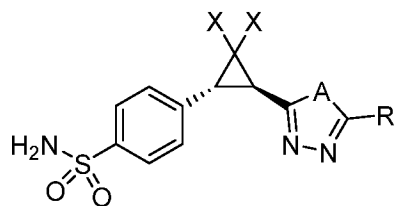
Пример	X	Y	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
E1	H	H	H	OMe	H	H	Cl	H	406.2
E2	F	H	H	OMe	H	H	Cl	H	442.2
E3	H	H	Me	F	H	F	H	H	392.3
E4	H	Me	H	F	H	F	H	H	392.2

ТАБЛИЦА ЕХ-Е



Пример	X	A	R	MS [M + H]
F1	Me	O		406.1
F2	Me	O		456.1
F3	Me	O		456.1
F4	Me	S		386.2
F5	Me	NH		369.2
F6	Me	O		411.1
F7	Me	S		392.3

ТАБЛИЦА EX-G



Пример	X	A	R	MS [M + H]
G1	Me	O		370.3
G2	Me	O		438.1
G3	Me	O		388.1
G4	Me	O		438.1
G5	Me	O		406.0
G6	Me	O		456.0
G7	Me	S		386.2
G8	Me	S		422.3
G9	Me	O		336.3

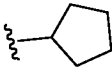
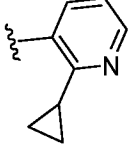
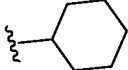
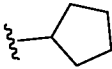
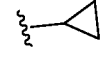
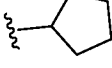
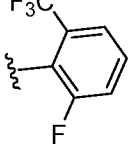
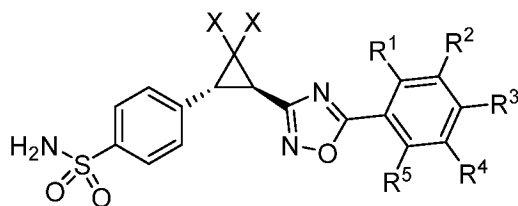
Пример	X	A	R	MS [M + H]
G10	Me	O		362.1
G11	Me	O		348.1
G12	Me	O		411.1
G13	Me	S		392.3
G14	Me	S		378.25
G15	Me	S		350.22
G16	H	S		350.21
G17	Me	O		456.0

ТАБЛИЦА ЕХ-Н



Пример	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
H1	Me	H	H	H	H	H	370.3
H2	Me	Cl	H	F	H	H	422.0
H3	Me	F	H	F	H	F	424.2

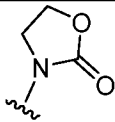
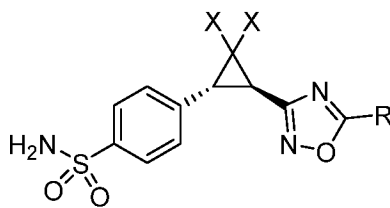
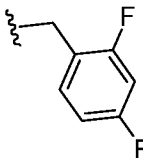
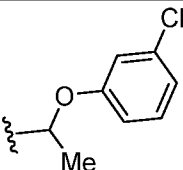
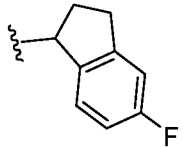
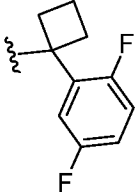
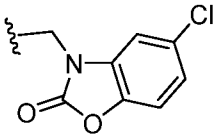
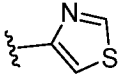
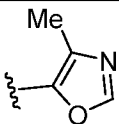
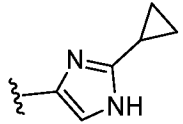
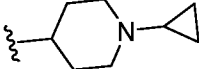
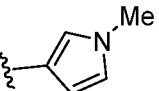
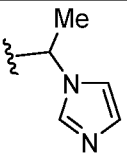
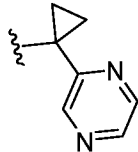
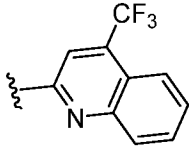
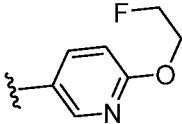
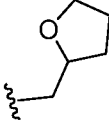
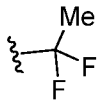
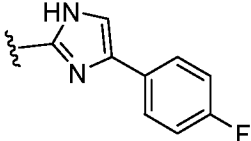
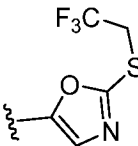
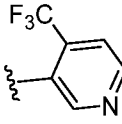
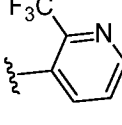
Пример	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
H4	Me	H	OCF ₃	F	H	H	472.0
H5	Me	H	F	H	H	H	388.0
H6	Me	Me	H	H	H	F	402.2
H7	Me	H		H	H	F	473.3
H8	Me	F	H	H	H	F	406.3
H9	Me	H	cPr	H	H	H	410.2
H10	Me	F	F	H	F	H	424.1
H11	Me	H	H	C≡CH	H	H	394.1
H12	Me	H	H	CN	H	H	395.1
H13	Me	H	H	OCF ₃	H	H	454.3
H14	Me	H	OCF ₂ CHF ₂	H	H	H	507.8 (M+Na)
H15	H	H	F	H	H	H	359.9

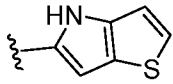
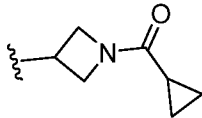
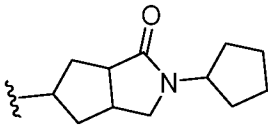
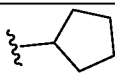
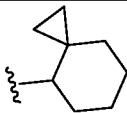
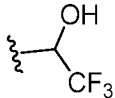
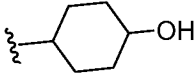
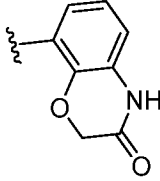
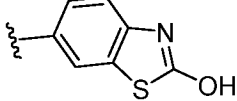
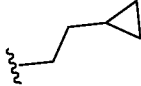
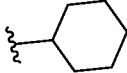
ТАБЛИЦА ЕХ-І



Пример	X	R	MS [M + H]
II	Me		420.0

Пример	X	R	MS [M + H]
I2	Me		470.3
I3	Me		428.0
I4	Me		460.3
I5	Me		475.0
I6	Me		377.1
I7	Me		375.0
I8	Me		400.2
I9	Me		417.3
I10	Me		373.2
I11	Me		388.2

Пример	X	R	MS [M + H]
I12	Me		412.2
I13	Me		489.2
I14	Me		433.2
I15	Me		378.2
I16	Me		358.3
I17	Me		454.2
I18	Me		475.1
I19	Me		439.1
I20	Me		439.1
I21	Me		439.1

Пример	X	R	MS [M + H]
I22	Me		415.2
I23	Me		417.2
I24	Me		507.3 (M+Na)
I25	Me		334.2
I26	Me		384.2 (M+Na)
I27	Me		402.3
I28	Me		392.1
I29	Me		392.2
I30	Me		364.2
I31	Me		441.2
I32	Me		443.1
I33	Me		362.2
I34	H		348.1

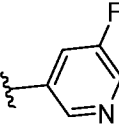
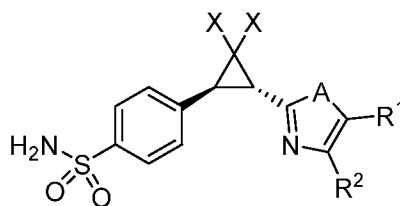
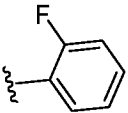
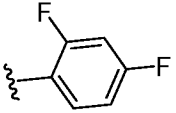
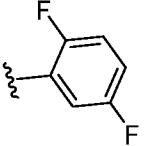
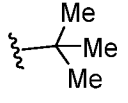
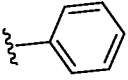
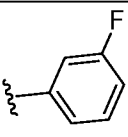
Пример	X	R	MS [M + H]
I35	H		374.1
I36	H		360.9

ТАБЛИЦА EX-J



Пример	X	A	R ¹	R ²	MS [M + H]
J1	Me	O	H		387.1
J2	Me	O	H		405.1
J3	Me	O	H		405.1
J4	Me	O	H		349.1
J5	Me	O	H		333.1
J6	H	O	H		341.2
J7	H	S	H		375.2

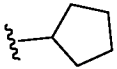
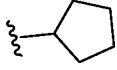
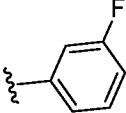
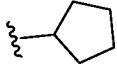
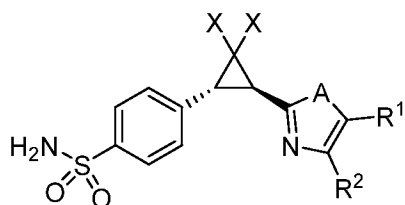
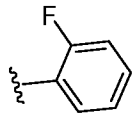
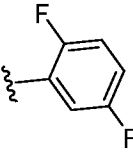
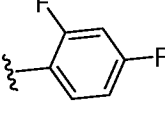
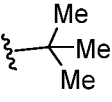
Пример	X	A	R ¹	R ²	MS [M + H]
J8	Me	O	H		361.0
J9	Me	S		H	377.0
J10	H	S		H	375.0
J11	F	O		H	369.1

ТАБЛИЦА ЕХ-К



Пример	X	A	R ¹	R ²	MS [M + H]
K1	Me	O	H		387.1
K2	Me	O	H		405.1
K3	Me	O	H		405.1
K4	H	O		H	321.2
K5	H	O		H	305.2
K6	H	O	H		293.2

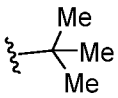
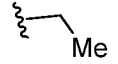
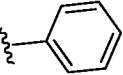
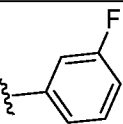
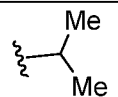
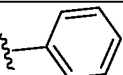
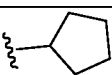
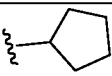
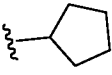
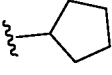
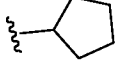
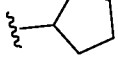
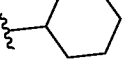
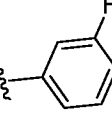
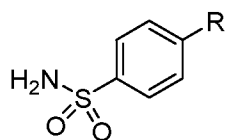
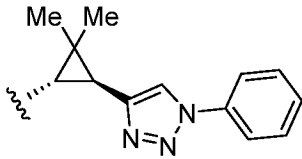
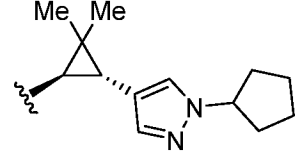
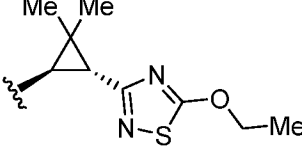
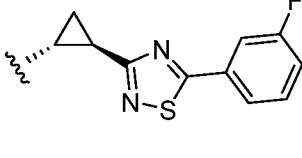
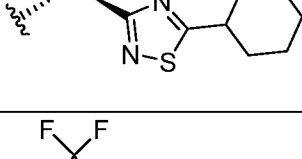
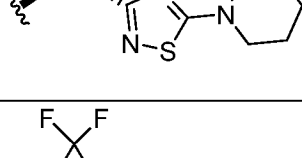
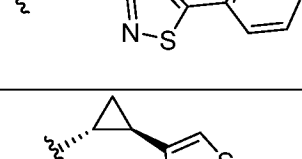
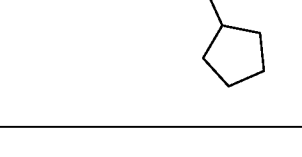
Пример	X	A	R ¹	R ²	MS [M + H]
K7	Me	O	H		349.1
K8	Me	O	H		321.1
K9	H	S	H		357.25
K10	Me	S	H		403.27
K11	Me	S	H		351.26
K12	H	NH	H		340.2
K13	F	O		H	369.1
K14	Me	O		H	361.0
K15	H	S		H	349.1
K16	Me	S		H	377.0
K17	Me	O	H		361.0
K18	H	O	H		333.0
K19	F	S	H		399.1
K20	H	S		H	374.9

ТАБЛИЦА EX-L

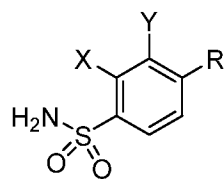


Пример	R	MS [M + H]
L1		369.3
L2		341.2
L3		341.2
L4		369.3
L5		387.1
L6		387.0

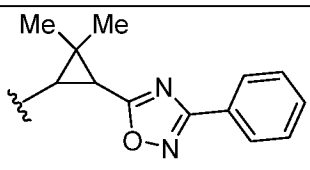
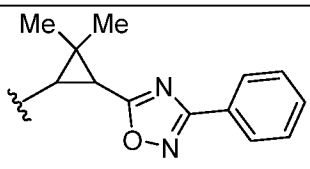
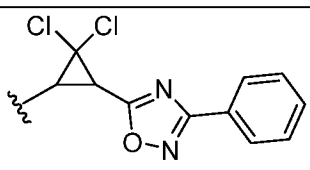
Пример	R	MS [M + H]
L7		369.1
L8		360.1
L9		354.1
L10		376.1
L11		364.1
L12		401.1
L13		394.1
L14		349.0

Пример	R	MS [M + H]
L15		377.5
L16		376.0
L17		370.0
L18		388.0
L19		402.0
L20		377.0
L21		333.0
L22		356.9

ТАБЛИЦА ЕХ-М



Пример	R	X	Y	Комментарий к стереохимии	MS [M + H]
M1		H	H	<i>транс</i> , рацемический	377.2
M2		H	H	Единственный изомер	356.2
M3		H	H	Единственный <i>транс</i> -энантиомер	396.0
M4		H	H	Единственный <i>транс</i> -энантиомер	376.1
M5		H	H	<i>транс</i> , рацемический	402.0
M6		H	H	<i>транс</i> , рацемический	387.1

Пример	R	X	Y	Комментарий к стереохимии	MS [M + H]
M7		H	F	Единственный <i>транс</i> -энантиомер	388.0
M8		Me	H	Единственный <i>транс</i> -энантиомер	384.0
M9		H	H	<i>транс</i> , рацемический	410.0

Полезность соединений по настоящему изобретению в качестве позитивных аллостерических модуляторов активности $\alpha 7$ -никотинового ацетилхолинового рецептора может быть продемонстрирована с помощью методологии, известной в данной области. Прямую активацию $\alpha 7$ (агонизм) и потенцирование токов $\alpha 7$, вызванных ацетилхолином, определяли следующим образом:

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПЭТЧ-КЛАМП (PATCH-CLAMP) АНАЛИЗ (АНАЛИЗ А)

Автоматизированный электрофизиологический пэтч-кламп анализ проводили с использованием IonFlux HT (Fluxion Biosciences Inc., San Francisco, CA) в конфигурации «whole-cell», совокупность фрагментов. Исследуемые соединения оценивали на их способность модулировать функцию $\alpha 7$ никотинового ацетилхолинового рецептора как в присутствии, так и в отсутствие природного агониста $\alpha 7$ ацетилхолина. Клеточную линию НЕК, стабильно экспрессирующую как человеческий RIC-3, так и человеческий $\alpha 7$ (PrecisION hnAChR $\alpha 7$ /RIC-3, Eurofins Pharma, St. Charles, MO) культивировали в 175 см² трехслойных культуральных флаконах для выращивания тканей до не более чем 90% конфлюентности в ростовой среде DMEM/F-12, дополненной 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сывороткой, 1% заменимых аминокислот, 0.625 мкг/мл пуромицина и 400 мкг/мл генетицина. Непосредственно перед исследованием клетки

отделяли с помощью первой аспирационной ростовой среды, промывая физиологическим раствором, забуференным фосфатом Дульбекко, затем во флакон добавляли 10 мл аккутазы (Accutase) (Innovative Cell Technologies, San Diego, CA), и затем инкубировали при 37°C в течение 5 минут. Отделенные клетки затем извлекали путем добавления 40 мл бессывороточной среды CHO, дополненной 25 mM HEPES, и осторожно покачивали в 50 мл конической пробирке в течение 20 минут перед пэтч-кламп анализом. После извлечения клетки осаждали центрифугированием при 1000 об/мин в течение 1 минуты в компактной настольной центрифуге; среду отсасывали, и клетки ресуспендировали во внешнем регистрирующем растворе (150 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 12 mM декстрозы) до плотности 5.0×10^6 клеток/мл. Клеточную суспензию добавляли в лунки для ввода клеток на паттерне планшета IonFlux HT, который предварительно промывали и заливали деионизированной H₂O. Исследуемые соединения последовательно разбавляли DMSO и затем ресуспендировали до конечной тестовой концентрации во внешнем регистрирующем растворе с или без 40 мкМ ацетилхолина, добавленного к внешнему регистрирующему раствору; тестируемые соединения затем переносили в паттерн планшета IonFlux HT. Внутренний регистрирующий раствор (110 mM TrisPO₄, 28 mM TrisBase, 0.1 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 11 mM EGTA, 4 mM MgATP) добавляли во входные лунки для внутреннего регистрирующего раствора на планшете IonFlux HT, предварительно заполненном клетками и тестируемыми соединениями, и планшеты загружали в прибор IonFlux HT. Протокол выполняли на IonFlux HT для захвата клетки, проникновения в клетку и установления конфигурации записи одиночной клетки (whole-cell); клетки подвергались напряжению при исходном потенциале -60 мВ в течение всего эксперимента, все эксперименты проводились при комнатной температуре и давлении впрыска IonFlux HT 8 фунтов на квадратный дюйм для применения растворов. После установления конфигурации «whole-cell» внешний регистрирующий раствор пропускали в записывающие камеры в течение 120 секунд, и затем добавляли 40 мкл ацетилхолина в течение 1 секунды и сразу промывали внешним регистрирующим раствором в течение 60 секунд. Ток $\alpha 7$, вызванный 40 мкМ ацетилхолина, являлся токовой характеристикой, относительно которой количественно определяли влияние последующего тестируемого соединения в присутствии или в отсутствие 40 мкМ ацетилхолина. Затем тестируемые соединения оценивали в нескольких концентрациях на их способность индуцировать или модулировать ответы $\alpha 7$ по току; три концентрации тестируемого соединения оценивали по методу нарастающих доз для каждой записи. Для определения агонистической активности исследуемого соединения тестируемое

соединение, разведенное во внешнем регистрирующем растворе, вносили, начиная с самой низкой концентрации тестируемого соединения, испытываемого в серии концентраций, в течение 58 секунд; первые 20 секунд 58-секундного периода внесения соединения совпадали с периодом сбора данных, который длился 20 секунд со скоростью 5.000 образцов в секунду. Для оценки активности тестируемого соединения в качестве позитивного аллостерического модулятора сразу после 58-секундного периода введения только исследуемого соединения такую же концентрацию исследуемого соединения, разведенного во внешнем регистрирующем растворе, содержащем 40 мкМ ацетилхолина, вводили в течение 1 секунды; таким образом, тестируемое соединение и природный агонист рецептора ацетилхолин вводили совместно, и наблюдались потенцирующие воздействия тестируемых соединений. 1-Секундное применение испытываемого соединения, разведенного во внешнем растворе, содержащем 40 мкМ ацетилхолина, совпадало с разверткой данных, которая длилась 20 секунд и собиралась со скоростью 5.000 образцов в секунду, после чего внешний регистрирующий раствор применялся только в течение 42 секунд. После этой 42-секундной отмычки только внешним регистрирующим раствором, следующую самую высокую концентрацию испытываемого соединения в серии концентраций вводили в отсутствие, а затем в присутствии ацетилхолина, как описано выше, и собирали данные, как описано ранее. После того, как агонистическую активность испытываемого соединения и активность как позитивного аллостерического модулятора определяли в трех возрастающих концентрациях, эксперимент прекращали и вычитание утечки проводили с помощью программного обеспечения IonFlux HT для анализа данных. Амплитуды пикового тока и площадь под кривой (AUC) были количественно определены для каждого сигнала тока с использованием проприетарного программного обеспечения и результат воздействия исследуемого соединения количественно определяли следующим образом.

Агонистическую активность исследуемого соединения рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ Агонизм} = (Y/X) \times 100$$

Потенцирующую активность исследуемого соединения рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ Потенцирование} = [(Z/X) \times 100] - 100$$

X = амплитуда пикового тока (или AUC), вызванного 40 мкМ ацетилхолина

Y = амплитуда пикового тока (или AUC), вызванного исследуемым соединением, разведенным во внешнем регистрирующем растворе

Z = амплитуда пикового тока (или AUC), вызванного исследуемым соединением, разведенным во внешнем регистрирующем растворе, содержащем 40 мкМ ацетилхолина

Таким образом, исследуемые соединения, которые вызывали такую же амплитуду тока, как 40 мкМ только одного ацетилхолина, будут демонстрировать рассчитанный % агонизма 100%. Исследуемые соединения, применяемые совместно с 40 мкМ ацетилхолина, которые вызывали амплитуду тока 2х относительно тока, вызванного 40 мкМ только одного ацетилхолина, будут иметь рассчитанный % потенцирования 100%, тогда как исследуемые соединения, применяемые совместно с 40 мкМ ацетилхолина, которые вызывали такую же амплитуду тока, как 40 мкМ только одного ацетилхолина, будут характеризоваться как не обладающие потенцирующим действием.

Данные агонизма и потенцирования, определенные по амплитуде пикового тока или площади под кривой (AUC), были изображены в виде графика и рассчитывались с использованием 4-параметрической логистической аппроксимации, основанной на алгоритме Левенберга-Марквардта, где

$y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$, где:

A = минимум

B = максимум

C = EC₅₀ D = угол наклона

x = концентрация исследуемого соединения

y = % агонизма или % потенцирования

Значения активности для выбранных соединений по настоящему изобретению в автоматизированном функциональном электрофизиологическом пЭТЧ-кламп анализе (анализ A) представлены в таблице ниже:

Пример	Активность $\alpha 7$ nAChR
1	C
2	B
3	A
4	B
5	B
6	C
7	C
8	B
9	B
10	C
11	B
12	C
13	B
14	B
15	A
16	A
17	C
18	B
19	C
20	C
21	B
22	B
23	B
24	C
25	C
26	C
27	C
28	B
29	B
30	C
31	C

Пример	Активность $\alpha 7$ nAChR
32	C
33	C
34	B
35	C
36	B
37	B
38	C
A1	C
A2	C
A3	C
A4	C
A5	D
A6	C
A7	C
A8	D
A9	C
A10	C
A11	C
A12	C
A13	C
A14	C
A15	D
B1	C
B2	C
B3	D
B4	C
B5	D
B6	D
B7	C
B8	C
B9	C

Пример	Активность $\alpha 7$ nAChR
B10	C
B11	D
B12	D
B13	C
B14	C
B15	C
B16	C
B17	C
B18	C
B19	B
C1	D
C2	C
C3	D
C4	B
C5	B
C6	C
C7	C
C8	B
C9	C
C10	C
C11	B
C12	C
C13	B
C14	A
C15	B
C16	B
C17	B
C18	B
C19	C
C20	B
C21	A

Пример	Активность $\alpha 7$ nAChR
D1	B
D2	C
D3	B
D4	D
D5	B
D6	C
D7	B
D8	B
D9	B
D10	B
D11	B
D12	C
D13	D
D14	C
D15	C
D16	C
D17	C
D18	A
D19	C
D20	A
D21	B
D22	C
D23	C
D24	B
D25	C
D26	C
D27	B
D28	C
D29	C
D30	C
D31	C

Пример	Активность $\alpha 7$ nAChR
D32	C
D33	B
D34	B
D35	B
E1	C
E2	C
E3	D
E4	C
F1	C
F2	C
F3	C
F4	B
F5	C
F6	C
F7	C
G1	C
G2	C
G3	C
G4	C
G5	C
G6	C
G7	C
G8	C
G9	C
G10	C
G11	C
G12	C
G13	C
G14	C
G15	C
G16	C

Пример	Активность $\alpha 7$ nAChR
G17	C
H1	B
H2	C
H3	B
H4	C
H5	C
H6	B
H7	C
H8	B
H9	C
H10	B
H11	C
H12	C
H13	C
H14	B
H15	B
I1	B
I2	A
I3	A
I4	B
I5	C
I6	C
I7	C
I8	C
I9	C
I10	C
I11	D
I12	C
I13	C
I14	C
I15	C

Пример	Активность $\alpha 7$ nAChR
I16	B
I17	C
I18	C
I19	B
I20	B
I21	C
I22	D
I23	C
I24	C
I25	C
I26	A
I27	B
I28	C
I29	D
I30	C
I31	C
I32	B
I33	C
I34	B
I35	C
I36	C
J1	C
J2	C
J3	C
J4	C
J5	C
J6	C
J7	C
J8	C
J9	C
J10	C

Пример	Активность $\alpha 7$ nAChR
J11	C
K1	B
K2	C
K3	B
K4	C
K5	B
K6	C
K7	C
K8	C
K9	C
K10	C
K11	C
K12	D
K13	B
K14	C
K15	B
K16	C
K17	B
K18	B
K19	B
K20	B
L1	C
L2	C
L3	C
L4	C
L5	C
L6	C
L7	C
L8	C
L9	C
L10	A

Пример	Активность $\alpha 7$ nAChR
L11	B
L12	B
L13	C
L14	C
L15	B
L16	C
L17	B
L18	B
L19	C
L20	C
L21	C

Пример	Активность $\alpha 7$ nAChR
L22	C
M1	C
M2	C
M3	A
M4	B
M5	B
M6	C
M7	C
M8	D
M9	B

*Активность определяли как A ($EC_{50} \leq 0.1$ мкМ); B ($0.1 \text{ мкМ} < EC_{50} \leq 0.5$ мкМ); C ($0.5 \text{ мкМ} < EC_{50} \leq 5$ мкМ); D ($5 \text{ мкМ} < EC_{50} \leq 50$ мкМ)

Электрофизиология. Значения EC_{50} для выбранных соединений по настоящему изобретению в автоматизированном функциональном электрофизиологическом пэтч-кламп анализе (анализ A) приведены в таблице ниже:

Пример	$\alpha 7$ nAChR EC_{50} (нМ)
1	4100
2	380
3	83
4	230
5	180
6	1100
7	910
8	500
9	430

Пример	$\alpha 7$ nAChR EC_{50} (нМ)
10	1200
11	460
12	910
13	340
14	200
15	71
16	98
17	2000
18	380

Пример	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (нМ)
19	780
20	660
21	390
22	120
23	460
24	2400
25	980
26	1600
27	620
28	460
29	140
30	1400
31	2400
32	860
33	1100
34	160
35	4400
36	470
37	240
38	4300
A1	2900
A2	1700
A4	4800
A5	7300
A7	1300
A10	1100
A11	960
B1	1500
B3	8700
B6	7700
B7	2800

Пример	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (нМ)
B9	1000
B10	3000
B11	5800
B13	4100
B14	1200
B16	2200
B17	850
B18	1200
B19	370
C3	6100
C4	370
C5	120
C7	960
C8	500
C13	160
C14	93
C15	340
C16	160
C19	510
C21	83
D1	120
D3	150
D4	6800
D5	420
D6	820
D8	190
D10	410
D11	430
D12	800
D13	6000
D16	1300

Пример	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (нМ)
D17	2300
D18	95
D20	69
D21	130
D23	2100
D24	230
D26	810
D27	200
D30	1200
D33	210
D35	410
E3	6900
E4	1700
F3	4700
F4	420
F5	1000
G1	1800
G3	740
G5	1300
G6	1100
G7	1800
G8	820
G10	630
G11	4500
G13	2200
G14	920
G17	950
H1	260
H2	510
H3	130
H5	1500

Пример	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (нМ)
H7	2400
H8	110
H9	1400
H10	240
H11	1900
H12	1200
H15	190
I2	93
I3	96
I4	170
I7	710
I8	4400
I9	1800
I13	3100
I16	350
I18	1300
I20	450
I22	5400
I24	4400
I25	710
I26	64
I29	6800
I30	3800
I33	2100
I35	690
I36	1400
J1	1200
J2	730
J4	3200
J7	4900
J10	1600

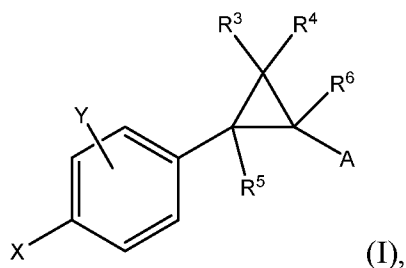
Пример	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (нМ)
J11	730
K2	1600
K3	380
K5	350
K7	620
K8	540
K9	670
K10	3900
K11	1100
K13	390
K17	130
K19	160
L2	4800

Пример	$\alpha 7$ nAChR EC ₅₀ (нМ)
L4	640
L5	770
L6	950
L10	88
L13	740
L15	370
L18	220
L20	1300
M2	1700
M3	83
M4	210
M6	2900
M9	140

Следует понимать, что ряд рассмотренных выше и других отличительных признаков и функций или их альтернативы по желанию могут быть объединены во множество других различных систем или применений. Также, что различные непредвиденные или непредусмотренные в настоящее время альтернативы, модификации, изменения или усовершенствования могут быть впоследствии сделаны специалистами в данной области, которые также должны охватываться следующей формулой изобретения.

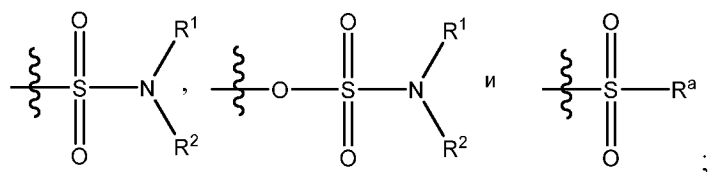
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X выбран из



Y выбран из от 1 до 4 заместителей, каждый из которых независимо выбран из H, (C₁-C₄)алкила, галогена и OH, где указанный алкил необязательно замещен одним или более галогеном или OH;

A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое замещено от 1 до 3 R группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, оксо, NR⁷R⁸, CN, алкокси, галогена, аминоалкила, гидроксиалкила, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкокси, аминоалкил, гидроксиалкил, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C=O)NR⁷R⁸, (C=O)OR⁷, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно независимо замещены одним или более галогеном, CF₃, OH и оксо;

R¹ представляет собой H или (C₁-C₄)алкил;

R² представляет собой H или (C₁-C₄)алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или (C_1-C_4) алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

R^4 представляет собой H, галоген или (C_1-C_4) алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

или R^3 и R^4 необязательно могут объединяться с образованием циклопропильного, циклобутильного, циклопентильного или циклогексильного кольца, где указанное кольцо может быть необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, галогена или (C_1-C_4) алкила;

R^5 представляет собой H или (C_1-C_4) алкил;

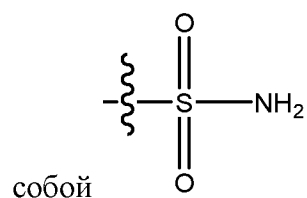
R^6 представляет собой H или (C_1-C_4) алкил;

R^7 представляет собой H или (C_1-C_4) алкил;

R^8 представляет собой H или (C_1-C_4) алкил; и

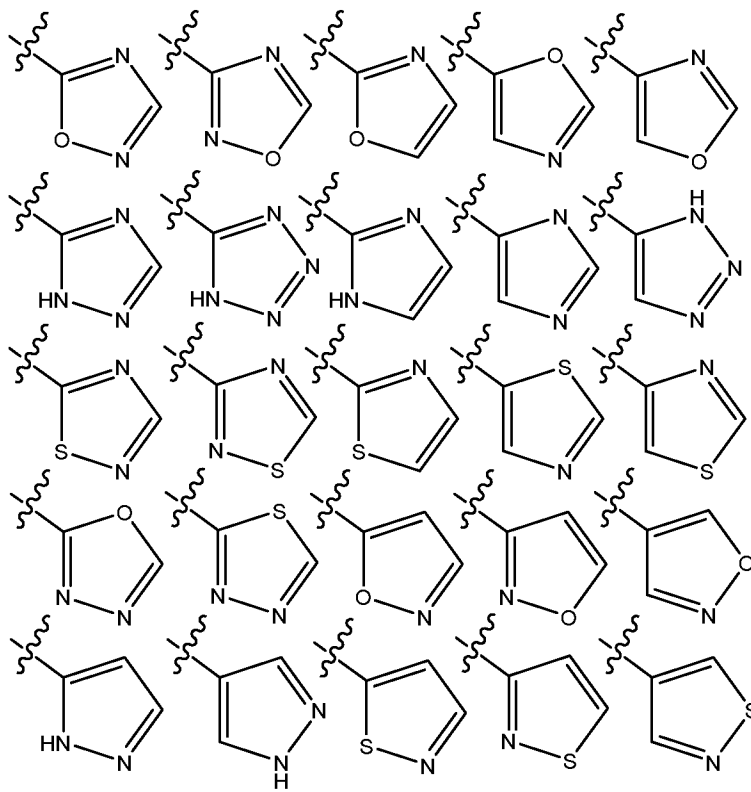
R^a представляет собой H или (C_1-C_4) алкил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет



3. Соединение по любому из п.п. 1 - 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой H.

4. Соединение по любому из п.п. 1 - 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где A выбран из

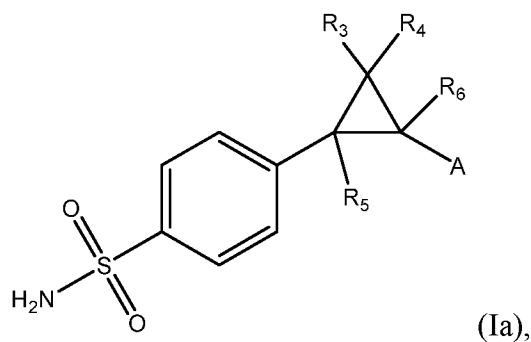


где каждый замещен от 1 до 3 R группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где каждый необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃, OH и оксо.

5. Соединение по любому из п.п. 1 - 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵, R⁶ и R^a независимо представляют собой H или метил.

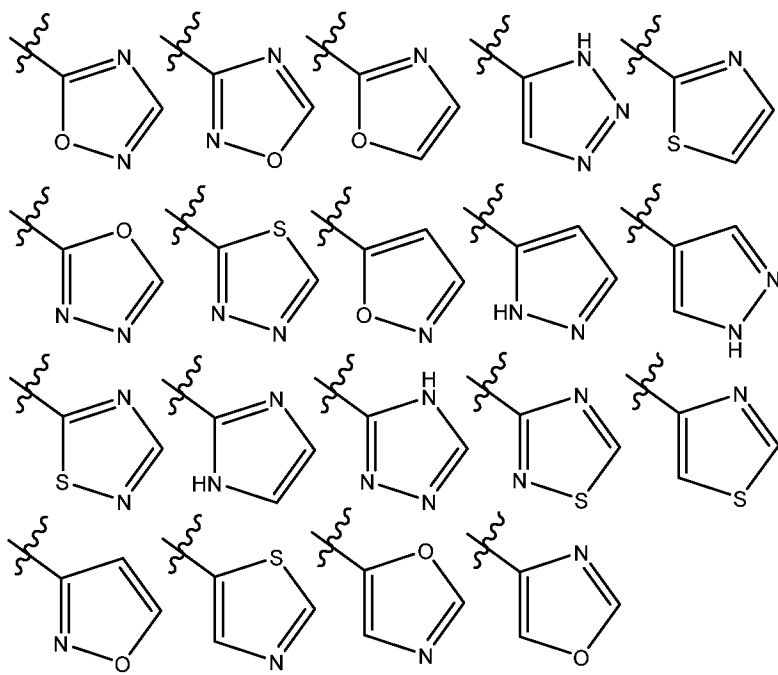
6. Соединение по любому из п.п. 1 – 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ и R⁴ независимо представляют собой H, F или метил.

7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу:



где

A выбран из

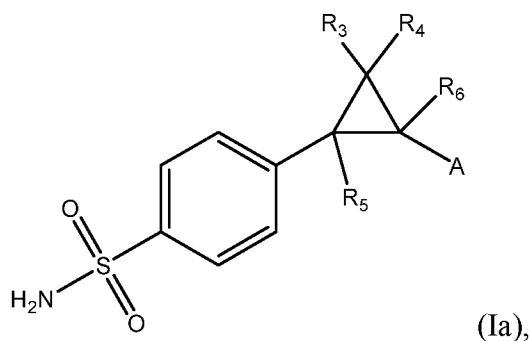


где каждый замещен от 1 до 2 R группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где каждый необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где указанные алкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃, OH и оксо;

R³ и R⁴ независимо представляют собой H, F или метил; и

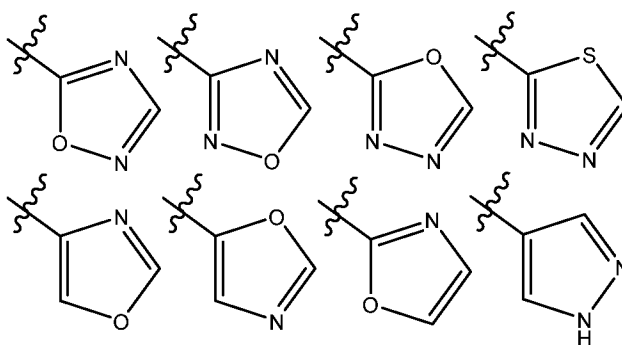
R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H или метил.

8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу:



где

A выбран из

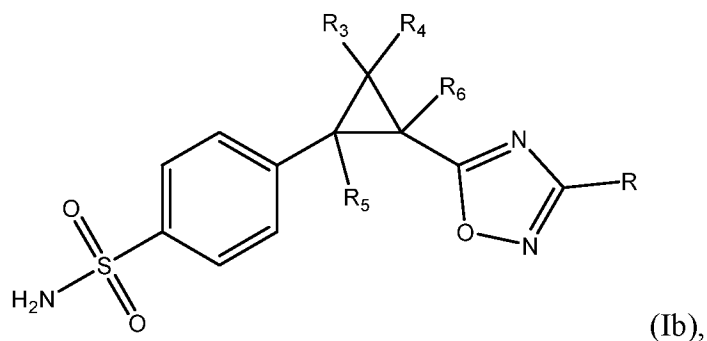


где каждый замещен от 1 до 2 R группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, фенила, инданила, пиперидинила, пиридинила, фуриила, оксазолила, бензоксазинила, цикlopентапирролила, тиенопирролила, тиазолила, имидазолила, азетидинила, пирролила, пиразинила, хинолинила и бензотиазолила, где каждый необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, фенила, О-фенила, имидазолила, пиразинила, фуриила, оксазолидинила, пирролидинила и бензоксазолила, где указанные алкил, фенил, оксазолидинил, пирролидинил и бензоксазолил необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃ и оксо; и

R³ и R⁴ независимо представляют собой H, F или метил; и

R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H или метил.

9. Соединение, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль, где;

R выбран из (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₆)циклоалкила, фенила, инданила, пиперидинила, пиридинила, фуриила, оксазолила, бензоксазинила, цикlopентапирролила, тиенопирролила, тиазолила, имидазолила, азетидинила, пирролила, пиразинила, хинолинила и бензотиазолила, где каждый необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, OH, оксо, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, S(C₁-C₄)алкила, C=O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкинила, (C₃-C₆)циклоалкила, O(C₃-C₆)циклоалкила, C=O(C₃-C₆)циклоалкила, фенила, О-фенила, имидазолила, пиразинила, фуриила, оксазолидинила, пирролидинила и бензоксазолила, где указанные алкил, фенил, оксазолидинил, пирролидинил и бензоксазолил необязательно независимо замещены одним или более F, Cl, CF₃ и оксо;

R³ и R⁴ независимо представляют собой H, F или метил; и

R⁵ и R⁶ независимо представляют собой H или метил.

10. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из:

4-((1*S*,3*S*)-3-(3-(5-фтор-2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил)-бензолсульфонамида;

4-((1*S*,3*S*)-3-(5-(2-циклопропилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамида;

4-((1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(5-(2,3,6-трифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)бензолсульфонамида;

4-((1*R*,2*R*)-2-(3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)бензолсульфонамида;

- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2,4-дифторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-дифторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-фенил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-фенил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(3-фенилизоксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-метил-4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-метил-5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{*транс*-2-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-((1*R*,3*R*)-3-(3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил)бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-(2-метил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[1-(3-фторбензил)-1*H*-пиразол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;

- 4-[*транс*-2-(2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-[1-(3-фторфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-фенил-1,3-тиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-циклогексил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]фенилсульфамата;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(4,5-дициклопропил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-2-фторбензолсульфонамида;
- 5-{*транс*-2,2-диметил-3-[4-(метилсульфонил)фенил]циклопропил}-3-фенил-1,2,4-оксадиазола;
- 4-[*транс*-3-(5-циклопентилизоксазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[2-(3-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{*транс*-2,2-дихлор-3-[3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-3-метилбензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;

- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-{3-[5-хлор-2-(пропан-2-илокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-фтор-2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(2,6-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-{3-[2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,2*S*)-2-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-фторпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;

- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(3-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-(3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-[3-(5-фторпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-[3-(2-метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-{3-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(3,3-дифторциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-[3-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-[3-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-[3-(1-фенилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(5-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-[3-(спиро[3.3]гепт-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-[3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-*трет*-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-дифторциклопропил]бензолсульфонамида;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;

4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-дифторциклопропил]бензолсульфонамида;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;

4-[(1*S*,3*S*)-3-{3-[5-хлор-2-(пропан-2-илокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;

4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;

4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[5-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,6-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-фтор-6-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;

4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;

4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;

- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,3-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,5-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-дифтор-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-2,2-дифтор-3-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{3-[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(5-фторпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;

- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-*трет*-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(5-фторпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[3-(2-метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{3-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[3-(3,3-дифторциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(3,3-дифторциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(1-фенилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-[3-(2-циклопропилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;

- 4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(2,4-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{3-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[3-(4-метил-1,3-оксазол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[3-(2-гидроксициклогексил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[3-(1-метилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-2,2-дифтор-3-[3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{*транс*-2-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{*транс*-3-[3-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-дифторциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{2-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилциклопропил}бензолсульфонамида;

- 4-{2-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2,6-дифторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-{5-[5-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-{5-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2-циклопропилпиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-циклогексил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[3-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[2-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,6-дифторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[5-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;

- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2,4-дифторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(циклопропилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-циклопропилпиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклогексил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(2,4,6-трифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;

- 4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(2-фтор-6-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4- $[(1S,3S)$ -3-{5-[2-фтор-5-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(2,6-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(3-циклопропилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4- $\{(1S,3S)$ -2,2-диметил-3-[5-(2,3,5-трифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(4-этинилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(4-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4- $[(1S,3S)$ -2,2-диметил-3-{5-[4-(трифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4- $[(1S,3S)$ -2,2-диметил-3-{5-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4- $\{(1R,2R)$ -2-[5-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(2,4-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4- $[(1S,3S)$ -3-{5-[1-(3-хлорфеноксипропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4- $\{(1S,3S)$ -3-[5-(5-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4- $[(1S,3S)$ -3-{5-[1-(2,5-дифторфенил)циклобутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;

- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[(5-хлор-2-оксо-1,3-бензоксазол-3(2*H*)-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(1,3-тиазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(4-метил-1,3-оксазол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-циклопропил-1*H*-имидазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(1-метил-1*H*-пиррол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(1*H*-имидазол-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[1-(пиразин-2-ил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[4-(трифторметил)хинолин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[6-(2-фторэтоксипиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(5-{2-[(2,2,2-трифторэтил)сульфанил]-1,3-оксазол-5-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;

- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-{5-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-{5-[1-(циклопропилкарбонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-циклопентил-1-оксооктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(спиро[2.5]окт-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(4-гидроксициклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(3-гидроксициклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[5-(3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-8-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[5-(2-гидрокси-1,3-бензотиазол-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;

- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(2-циклопропилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-{5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(5-фторпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[4-(2-фторфенил)-1,3-оксазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[4-(2,4-дифторфенил)-1,3-оксазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[4-(2,5-дифторфенил)-1,3-оксазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-*трет*-бутил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-циклопропил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-(4-фенил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,2*S*)-2-[4-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(4-циклопентил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-циклопентил-1,3-тиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,2*S*)-2-[5-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопентил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-дифторциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[4-(2-фторфенил)-1,3-оксазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;

- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[4-(2,5-дифторфенил)-1,3-оксазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[4-(2,4-дифторфенил)-1,3-оксазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-*трет*-бутил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-циклопропил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-*трет*-бутил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-[4-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-[4-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-фенил-1*H*-имидазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-циклопентил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-дифторциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопентил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-циклопентил-1,3-тиазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(5-циклопентил-1,3-тиазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(4-циклопентил-1,3-оксазол-2-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-2-ил]циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(4-циклопентил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;

- 4-[(1*R*,3*S*)-3-(4-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-2,2-дифторциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,2*S*)-2-(2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(3-фенилизоксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,3*R*)-3-[1-(3-фторфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-3-[1-(3-фторфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-диметил-3-(1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(1-циклопентил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-этокси-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*R*,2*R*)-2-[5-(3-фторфенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(5-циклогексил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-{(1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-2,2-дифтор-3-(5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-циклопентил-1,3-тиазол-4-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*S*,3*S*)-3-(2-циклопентил-1,3-тиазол-4-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-3-(5-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,2-диметилциклопропил]бензолсульфонамида;
- 4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;

4-{(1*R*,3*R*)-3-[5-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;

4-[(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-{5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}циклопропил]бензолсульфонамида;

4-{(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-3-[5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;

4-[(1*R*,2*R*)-2-(2-циклопентил-1,3-оксазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;

4-[(1*S*,2*S*)-2-(2-фенил-1,3-тиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;

4-[*транс*-2,2-дифтор-3-(5-фенил-1,3-оксазол-2-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;

4-[2-метил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;

4-[*транс*-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)спиро[2.4]гепт-1-ил]бензолсульфонамида;

4-{*транс*-2-[3-(3-фторфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]циклопропил}бензолсульфонамида;

4-[*транс*-2,2-дихлор-3-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;

4-{*транс*-3-[5-(3-фторфенил)изоксазол-3-ил]-2,2-диметилциклопропил}бензолсульфонамида;

4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-3-фторбензолсульфонамида;

4-[*транс*-2,2-диметил-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]-2-метилбензолсульфонамида; и

4-[*транс*-2,2-дихлор-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил]бензолсульфонамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) фармацевтически приемлемый носитель и (ii) соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, дополнительно содержащая второй терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов ацетилхолинэстеразы; антагонистов NMDA-рецепторов; антипсихотиков; ингибиторов MAO-B и леводопы.

13. Соединение по любому из п.п. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

14. Применение соединения по любому из п.п. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для модулирования активности $\alpha 7$ nAChR или лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией у пациента, нуждающегося в этом.

15. Соединение по любому из п.п. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении пациента с когнитивными нарушениями, связанными с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией.

16. Способ лечения пациента с когнитивными нарушениями, связанными с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и шизофренией, включающий введение пациенту соединения по любому из п.п. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для лечения указанного пациента.