

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035500**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.25

(51) Int. Cl. **C07D 333/34** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

(21) Номер заявки
201592198

(22) Дата подачи заявки
2014.05.16

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФАМОИЛТИОФЕНАМИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МЕДИКАМЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В

(31) 13168295.7; 13185227.9; 14157917.7

(32) 2013.05.17; 2013.09.19; 2014.03.05

(33) EP

(43) 2016.03.31

(86) PCT/EP2014/060132

(87) WO 2014/184365 2014.11.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
ЮСи (IE)**

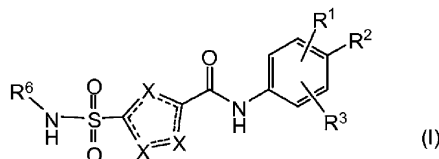
(72) Изобретатель:
**Вандик Коэн, Аше Жервен Ивонн
Поль, Ласт Стефан Жюльен,
Версхюэрен Вим Гастон, Рабуассон
Пьер Жан-Мари Бернар (BE)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2013006394
SCHRÖDER E. ET AL.: "Arzneimittelchemie passage", ARZNEIMITTELCHÉMIE GRUNDLAGEN NERVEN, MUSKELN UND GEWEBE, XX, XX, 1 January 1976 (1976-01-01), pages 30-33, XP002186820, page 33; table 8
EL-SAYED R.A.: "A COMPARATIVE STUDY OF THE REACTIONS OF THIOPHENE-2-CARBOXANILIDES AND RELATED COMPOUNDS", CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 34, no. 7, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 796-801, XP000881506, ISSN: 0009-3122, DOI: 10.1007/BF02251685 compounds on page 800 with X according to 18-21 of table 1 and Y = Cl

WO-A1-2005115374
WO-A1-2010123139

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I)



в том числе его стереоизомеру, фармацевтически приемлемой соли, X и R¹-R³ и R⁶ имеют значения, определенные в данном документе. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, а также к его применению отдельно в качестве лекарственного средства или в комбинации с другими ингибиторами HBV в терапии HBV.

B1**035500****035500****B1**

Уровень техники

Вирус гепатита В (HBV) представляет собой оболочечный вирус из семейства гепаднавирусов (Hepadnaviridae) с частично двухцепочечной ДНК (dsDNA). Его геном содержит 4 перекрывающиеся рамки считывания: прекорový/корový ген; ген полимеразы; гены L, M и S, которые кодируют 3 белка оболочки; и ген X.

При инфицировании геном с частично двухцепочечной ДНК (релаксированной кольцевой ДНК; rcDNA) превращается в ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (cccDNA) в ядре клетки-хозяина, и транскрибируются вирусные мРНК. Сразу после заключения в капсид прегеномная РНК (pgRNA), которая также кодирует корový белок и Pol, служит в качестве матрицы для обратной транскрипции, которая восстанавливает геном с частично dsDNA (rcDNA) в нуклеокапсиде.

HBV приводил к возникновению эпидемий в ряде регионов Азии и Африки, и он является эндемичным в Китае. HBV инфицировано приблизительно 2 млрд людей во всем мире, из которых у приблизительно 350 млн людей развились хронические инфекции. Вирус вызывает заболевание гепатит В, и хроническая инфекция связана со значительно возрастающим риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Передача вируса гепатита В происходит в результате контакта с инфицированной кровью или биологическими жидкостями, при этом вирусную ДНК обнаруживали в слюне, слезах и моче хронических носителей с высоким титром ДНК в сыворотке крови.

Эффективная и хорошо переносимая вакцина существует, но прямые методы лечения в настоящее время ограничены применением интерферона и следующих противовирусных средств: тенофовир, ламивудин, адефовир, энтекавир и телбивудин.

Кроме того, гетероарилдигидропиримидины (HAP) идентифицировали как класс ингибиторов HBV в тканевой культуре и в животных моделях (Weber et al., Antiviral Res. 54: 69-78).

WO 2013/006394, опубликованная 10 января 2013 г., относится к подклассу сульфамойлариламидов, активных против HBV.

WO 2013/096744, опубликованная 26 января, также относится к подклассу сульфамойлариламидов, активных против HBV.

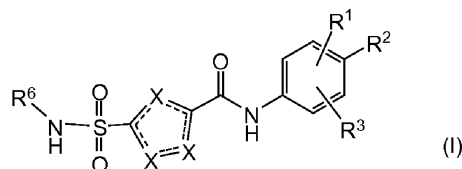
Кроме того, WO 2014/033170 и WO 2014/033176, опубликованные 6 марта 2014 г., дополнительно относятся к соединениям, активным против HBV.

Среди проблем, с которыми можно столкнуться при использовании противовирусных средств прямого действия против HBV, выделяют токсичность, мутагенность, недостаточность селективности, слабую эффективность, слабую биодоступность и сложность синтеза.

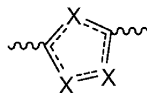
Существует потребность в дополнительных ингибиторах HBV, которые могут преодолеть по меньшей мере один из этих недостатков или которые обладают дополнительными преимуществами, такими как повышенная эффективность или увеличенное окно безопасности.

Описание изобретения

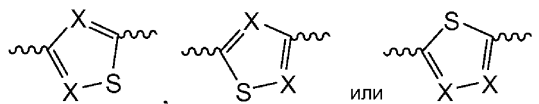
Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



или его стереоизомеру, где



представляет собой



X представляют собой CR⁴;

R² представляет собой фтор или водород;

R¹ и R³, каждый независимо, представляет собой водород, фтор, хлор, бром, CHF₂, CH₂F, CF₃, -CN и метил, где по меньшей мере один из R¹ и R³ не является водородом, и R¹ и R³ не представляют собой ортометил или ортохлор;

один R⁴ представляет собой водород, и другой R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁-C₃алкила, циклопропила, CHF₂, CH₂F и CF₃;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₃алкил-R⁷ и 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C₁-C₆алкил

необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, OH, CF₃ и C₁-C₄-алкила;

R⁷ представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N или C(=O)-R⁸;

R⁸ выбран из группы, состоящей из C₁-C₃алкокси и -NH₂; где при условии, что R¹ представляет собой метил, R² представляет собой фтор и R³ представляет собой водород, R⁶ не является метилом; или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для предупреждения или лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита В (HBV), содержащей соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) в качестве лекарственного средства (медикамента), в предупреждении или лечении у млекопитающего инфекции, вызванной HBV.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к продукту, содержащему соединение формулы (I) и другой ингибитор HBV, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении инфекций HBV.

Определения

Выражение "C₁₋₃алкил" в качестве группы или части группы относится к гидрокарбильному радикалу формулы C_nH_{2n+1}, где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 3. В случае, если C₁₋₃алкил связан с дополнительным радикалом, он относится к формуле C_nH_{2n}. C₁₋₃алкильные группы содержат от 1 до 3 атомов углерода, более предпочтительно 1-2 атома углерода. C₁₋₃алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-3 атомами углерода и, таким образом, включает такие как, например, метил, этил, n-пропил и изопропил.

C₁₋₄алкил как группа или часть группы означает насыщенные углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 4 атомов углерода, такие как группа, определенная для C₁₋₃алкила и бутила и т.п.

C₁₋₆алкил как группа или часть группы означает насыщенные углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, такие как группы, определенные для C₁₋₄алкила и пентила, гексила, 2-метилбутила и т.п.

Термин "C₁₋₃алкилокси" как группа или часть группы относится к радикалу с формулой --OR^c, где R^c представляет собой C₁₋₃алкил. Неограничивающие примеры подходящих C₁₋₃алкилокси включают метилокси (также метокси), этилокси (также этокси), пропилокси и изопропилокси.

Используемый в данном документе термин "3-7-членное насыщенное кольцо" означает насыщенный циклический углеводород с 3, 4, 5, 6 или 7 атомами углерода и является общим для циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила.

Такое насыщенное кольцо необязательно содержит один или несколько гетероатомов, так что по меньшей мере один атом углерода замещен гетероатомом, выбранным из N, O и S, в частности из N и O. Примеры включают оксетан, тетрагидро-2H-пиранил, пиперидинил, тетрагидрофуранил, морфолинил, тиолан, 1,1-диоксид и пирролидинил. Предпочтительным является насыщенный циклический углеводород с 3 или 4 атомами углерода и 1 атомом кислорода. Примеры включают в себя оксетан и тетрагидрофуранил.

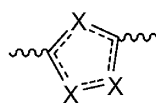
Следует отметить, что в рамках определений, используемых во всем описании, могут существовать различные изомеры разнообразных гетероциклов. Например, пирролил может представлять собой 1H-пирролил или 2H-пирролил.

Термины "галогенид" и "галоген" являются обобщенными для фтора, хлора, брома или йода. Предпочтительными галогенами являются фтор и хлор.

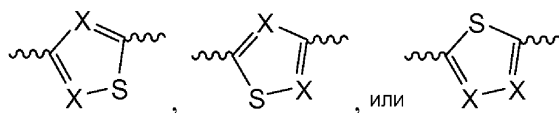
Также следует отметить, что положения радикала на каком-либо молекулярном фрагменте, используемом в определениях, могут находиться в любом месте на таком фрагменте при условии, что он будет химически стабильным. К примеру, пиридил включает 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил; пентил включает 1-пентил, 2-пентил и 3-пентил.

На следующем графическом изображении ===== указана одинарная или двойная связь в ароматической или частично ароматической структуре, насколько это химически возможно.

Используемая в данном документе



таким образом представляет



Если любая переменная (например, галоген или C_{1-4} алкил) встречается более одного раза в любом компоненте, каждое определение является независимым.

Для терапевтического применения соли соединений формулы (I) являются такими, в которых противоион является фармацевтически или физиологически приемлемым. Однако соли, имеющие фармацевтически неприемлемый противоион, могут также находить применение, например, в получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения формулы (I). Все соли, независимо от того, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые или физиологически переносимые формы солей присоединения, которые могут образовывать соединения согласно настоящему изобретению, можно беспрепятственно получать с помощью соответствующих кислот, таких как, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота; серная; серная с образованием гемисульфатов, азотная; фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, аспарагиновая, додецилсерная, энантовая, капроновая, никотиновая, пропионовая, гидроксиуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памоевая и подобные кислоты.

И наоборот, указанные формы солей присоединения кислоты можно превращать в форму свободного основания путем обработки с помощью соответствующего основания.

Термин "соли" также включает гидраты и формы присоединения растворителя, которые могут образовывать соединения по настоящему изобретению. Примерами таких форм являются, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Термин "стереохимически изомерные формы" соединений по настоящему изобретению, используемый в данном документе выше, определяет все возможные соединения, составленные из одних и тех же атомов, связанных с помощью такой же последовательности связей, но имеющие разные пространственные структуры, не являющиеся взаимозаменяемыми, которыми могут обладать соединения по настоящему изобретению. Если не упомянуто или не указано иное, химическое обозначение соединения охватывает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, которыми может обладать указанное соединение. Указанная смесь может содержать все диастереомеры и/или энантиомеры основной молекулярной структуры указанного соединения. Подразумевается, что все стереохимически изомерные формы соединений по настоящему изобретению как в чистом виде, так и в смеси друг с другом включены в объем настоящего изобретения.

Чистые стереоизомерные формы соединений и промежуточных соединений, упомянутых в данном документе, определяются как изомеры, по сути не содержащие другие энантиомерные или диастереомерные формы одной и той же основной молекулярной структуры указанных соединений или промежуточных соединений. В частности, термин "стереоизомерно чистый" относится к соединениям или промежуточным соединениям, характеризующимся стереоизомерным избытком по меньшей мере 80% (т.е. минимум 90% одного изомера и максимум 10% других возможных изомеров) и до стереоизомерного избытка 100% (т.е. 100% одного изомера и отсутствие другого), более конкретно, к соединениям или промежуточным соединениям, характеризующимся стереоизомерным избытком от 90 до 100%, еще более конкретно характеризующимся стереоизомерным избытком от 94 до 100% и наиболее конкретно характеризующимся стереоизомерным избытком от 97 до 100%. Термины "энантиомерно чистый" и "диастереомерно чистый" следует понимать подобным образом, но в таком случае в отношении, соответственно, энантиомерного избытка и диастереомерного избытка смеси, представляющей интерес.

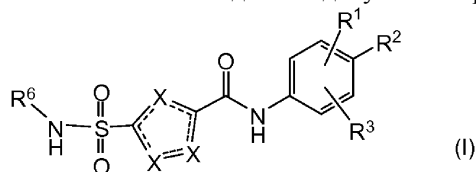
Чистые стереоизомерные формы соединений и промежуточных соединений по настоящему изобретению можно получать путем применения известных в данной области техники процедур. Например, энантиомеры можно разделять при помощи селективной кристаллизации их диастереомерных солей с оптически активными кислотами или основаниями. Их примерами являются винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуоилвинная кислота и камфорсульфоновая кислота. В качестве альтернативы энантиомеры можно разделять при помощи хроматографических методик с использованием хиральных неподвижных фаз. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм подходящих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифично. Если необходим определенный стереоизомер, предпочтительно, чтобы указанное соединение было синтезировано стереоспецифическими способами получения. В этих способах преимущественно применяют энантиомерно чистые исходные материалы.

Диастереомерные формы формулы (I) можно получать отдельно традиционными способами. Подходящими способами физического разделения, которые можно преимущественно использовать, являются, например, селективная кристаллизация и хроматография, например колоночная хроматография.

Подразумевается, что настоящее изобретение также включает все изотопы атомов, встречающиеся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-13 и C-14.

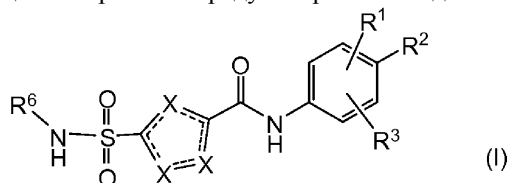
Подробное описание изобретения

Во всех дальнейших случаях использования в данном документе термин "соединения формулы (I)"



или "соединения по настоящему изобретению", или подобный термин подразумевает включение соединения общей формулы (I), (IA), (II), солей, стереоизомерных форм.

В первом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I)



или его стереоизомер,

где X представляют собой CR⁴;

R² представляет собой фтор или водород;

R¹ и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, CHF₂, CH₂F, CF₃, -CN и метила, где по меньшей мере один из R¹ и R³ не является водородом, и R¹ и R³ не представляют собой ортометил или ортохлор;

один R⁴ представляет собой водород, и другой R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁-C₃алкила, циклопропила, CHF₂, CH₂F и CF₃;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₃алкил-R⁷ и 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C₁-C₆алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, OH, CF₃ и C₁-C₄алкила;

R⁷ представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N или C(=O)-R⁸;

R⁸ выбран из группы, состоящей из C₁-C₃алкокси и -NH₂;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, если R¹ представляет собой метил, R² представляет собой фтор и R³ водород, R⁶ не является метилом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I), где

один X представляет собой S, и другие два X представляют собой CR⁴;

R² представляет собой фтор или водород;

R¹ и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, CHF₂, CH₂F, CF₃ и метила, где по меньшей мере один из R¹ и R³ не представляет собой водород;

один R⁴ представляет собой водород, и другой R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁-C₃алкила, циклопропила, CHF₂, CH₂F и CF₃;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₃алкил-R⁷ и 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C₁-C₆алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, OH и C₁-C₄алкила;

R⁷ представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N;

где при условии, что R¹ представляет собой метил, R² представляет собой фтор и R³ водород, R⁶ не является метилом;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Кроме того, настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (I) или их стереоизомер, где

один X представляет собой S, и другие два X представляют собой CR⁴;

R^2 представляет собой фтор или водород;

R^1 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, CHF_2 , CH_2F , CF_3 и метила, где по меньшей мере один из R^1 и R^3 не представляет собой водород;

один R^4 представляет собой водород, и другой R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_3 алкила, циклопропила, CHF_2 , CH_2F и CF_3 ;

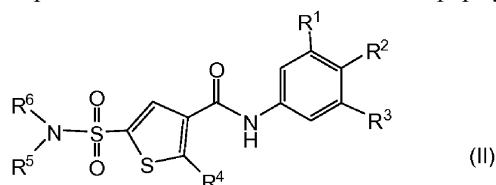
R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_1 - C_6 алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, OH и C_1 - C_4 алкила;

где при условии, что R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой фтор и R^3 водород, R^6 не является метилом,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте предусмотрены соединения в соответствии с формулой (II)

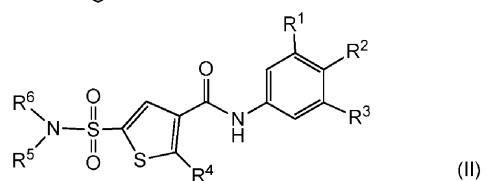
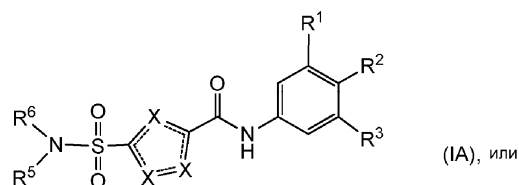
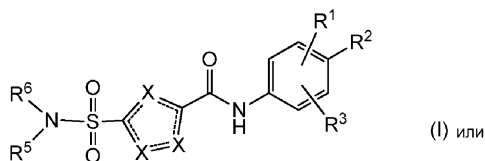


где R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_3 алкила, циклопропила, CHF_2 , CH_2F и CF_3 ,

R^5 представляет собой водород,

и другие заместители являются такими, как определено в настоящем описании.

В другом варианте осуществления предусмотрены соединения в соответствии с формулой (I), (II) или (II) или их стереоизомер



где один X представляет собой S, и другие два X представляют собой CR^4 ,

R^2 представляет собой фтор или водород;

R^1 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, CHF_2 , CH_2F , CF_3 , -CN и метила;

один R^4 представляет собой водород, и другой R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_3 алкила, циклопропила, CHF_2 , CH_2F и CF_3 ;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_3 алкил- R^7 и 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_1 - C_6 алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, OH, CF_3 и C_1 - C_4 алкила;

R^7 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N или $\text{C}(=\text{O})$ - R^8 ;

R^8 выбран из группы, состоящей из C_1 -С₃алкокси и $-NH_2$; или его фармацевтически приемлемую соль.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы (I) или любой их подгруппе, как упомянуто в любом из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

- a) R^1 выбран из фтора или метила;
- b) по меньшей мере 2 из R^1 , R^2 и R^3 представляют собой галоген. В дополнительном варианте осуществления R^1 представляет собой метил, и R^2 представляет собой фтор;
- c) R^6 представляет собой разветвленный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;
- d) R^6 содержит 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода, R^6 предпочтительно представляет собой 4- или 5-членное насыщенное кольцо, содержащее один атом кислорода.

Также предусмотрено, что дополнительные комбинации любых дополнительных или предпочтительных вариантов осуществления также охватываются объемом настоящего изобретения.

Предпочтительными соединениями в соответствии с настоящим изобретением являются соединения или их стереоизомер с формулой, выбранной из табл. 1.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически или профилактически эффективное количество соединения формулы (I), указанного в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Профилактически эффективное количество в данном контексте представляет собой количество, достаточное для предупреждения инфекции, вызываемой HBV, у субъектов, подвергающихся риску инфицирования. Терапевтически эффективное количество в данном контексте представляет собой количество, достаточное для стабилизации инфекции, вызываемой HBV, для ослабления инфекции, вызываемой HBV, или для устранения инфекции, вызываемой HBV, у инфицированных субъектов. В следующем дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции, определенной в настоящем документе, который включает тщательное перемешивание фармацевтически приемлемого носителя с терапевтически или профилактически эффективным количеством соединения формулы (I), определенно-го в данном документе.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению или любая их подгруппа могут быть составлены в различные фармацевтические формы в целях введения. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно применяемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может иметь самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, требуемой для введения. Желательно, чтобы данные фармацевтические композиции были представлены в единичной лекарственной форме, подходящей, в частности, для введения перорально, ректально, чрескожно или путем парентеральной инъекции. Например, при получении композиций в виде лекарственной формы для перорального введения можно использовать любую общепринятую фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные единичные лекарственные формы для перорального введения, в случае которых применяются твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель будет, как правило, по меньшей мере, в значительной степени включать стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования непосредственно перед применением в препараты в жидкой форме. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, повышающее проницаемость, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены путем пероральной ингаляции или инсуффляции в форме раствора, суспензии или сухого порошка с использованием любой системы доставки, известной из уровня техники.

Особенно предпочтительным является составление вышеуказанных фармацевтических композиций в стандартной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам,

подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (включая делимые таблетки или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, суппозитории, пакетики с порошком, пластинки, растворы или суспензии для инъекций и т.п., а также их отдельные множества.

Соединения формулы (I) являются активными в качестве ингибиторов цикла репликации HBV, и их можно применять в лечении и профилактике инфекции, вызываемой HBV, или заболеваний, ассоциированных с HBV. Последние включают прогрессирующий фиброз печени, воспаление и некроз, приводящие к циррозу, конечной стадии заболевания печени и гепатоклеточной карциноме.

Благодаря их противовирусным свойствам, в частности их свойствам, направленным против HBV, соединения формулы (I) или любая их подгруппа являются пригодными при ингибировании цикла репликации HBV, и, в частности, при лечении теплокровных животных, в частности людей, инфицированных HBV, и при профилактике инфекций, вызываемых HBV. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения теплокровного животного, в частности человека, инфицированного HBV или подвергающегося риску инфицирования HBV, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Соединения формулы (I), определенные в настоящем документе, таким образом, могут быть использованы в качестве лекарственного средства, в частности в качестве лекарственного средства для лечения или предупреждения инфекции, вызываемой HBV. Указанное применение в качестве лекарственного средства или способ лечения включают систематическое введение субъектам, инфицированным HBV, или субъектам, восприимчивым к инфекции, вызываемой HBV, количества, эффективного для борьбы с состояниями, ассоциированными с инфекцией, вызываемой HBV, или количества, эффективно для предупреждения инфекции, вызываемой HBV.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений в соответствии с настоящим изобретением при получении лекарственного средства (медикамента) для лечения или предупреждения инфекции, вызываемой HBV.

В общем предполагается, что противовирусное эффективное ежесуточное количество должно составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг или от приблизительно 0,01 до приблизительно 30 мг/кг веса тела. Может быть целесообразным введение необходимой дозы в виде двух, трех, четырех или нескольких частей дозы с соответствующими интервалами в течение дня. Указанные части дозы могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 300 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг, или от приблизительно 2 до приблизительно 50 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

Настоящее изобретение также относится к комбинациям соединения формулы (I) или любой его подгруппе, как определено в данном документе, с другими средствами против HBV. Термин "комбинация" может относиться к продукту или набору, содержащему (a) соединение формулы (I), определенное выше, и (b) по меньшей мере одно другое соединение, способное лечить инфекцию, вызываемую HBV (в данном документе обозначенное средством против HBV), в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении инфекций, вызываемых HBV. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или любой его подгруппы по меньшей мере с одним средством против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или любой его подгруппы по меньшей мере с двумя средствами против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или любой его подгруппы по меньшей мере с тремя средствами против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или любой его подгруппы по меньшей мере с четырьмя средствами против HBV.

Комбинацию известных ранее средств против HBV, таких как интерферон- α (IFN- α), пегилированный интерферон- α , ЗТС, адефовир или их комбинация, и соединения формулы (I) или его любой подгруппы можно применять в качестве медицинского препарата в комбинированной терапии.

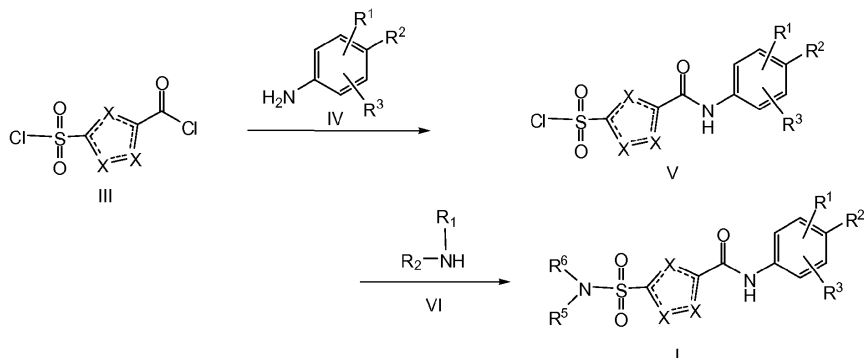
Общий синтез

Подразумевают, что заместители этого раздела общего синтеза включают любой заместитель или реакционноспособные частицы, которые приемлемы для преобразования в любой заместитель в соответствии с настоящим изобретением без излишних затруднений для специалиста в данной области.

Возможный синтез соединения общей формулы (I) описан на схемах 1 и 2. Хлорид карбоновой кислоты общей формулы (III) (например, синтезированный в соответствии с химическим способом соединения 1 или 2 или как описано для синтеза 5-хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-хлористого карбонила) может селективно вступать в реакцию с анилином общей формулы (IV), например, путем медленного добавления анилина IV в нагреваемый с обратным холодильником раствор соединения III в толуоле, что

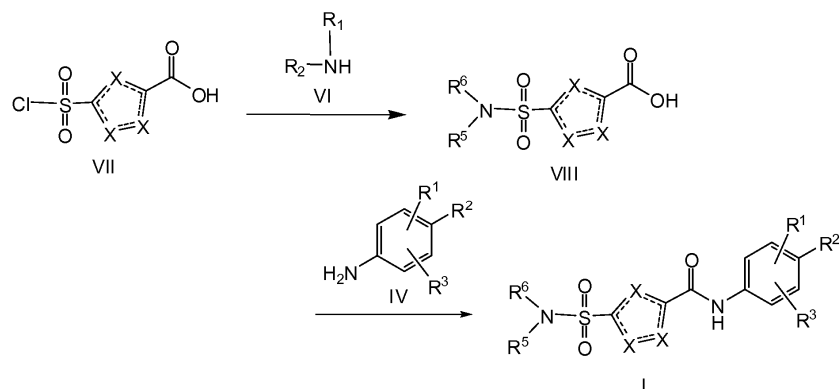
дает в результате соединение V. Оставшаяся функциональная группа хлорида сульфоновой кислоты в соединении V дополнительно реагирует с амином общей формулы (VI), что дает в результате соединение общей формулы (I).

Схема 1



В качестве альтернативы соединение общей формулы (I) можно получить, как описано на схеме 2. В данном случае хлорид сульфоновой кислоты VII (например, синтезированный в соответствии с химическим способом соединения 2 или как описано для 5-хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-карбоновой кислоты) реагирует с амином общей формулы (VI), например с CH_2Cl_2 , в присутствии органического основания, такого как триэтиламин или DIPEA. Образованное соединение VIII объединяется с анилином общей формулы (IV) в присутствии активирующего реагента, такого как, например, HATU, и органического основания, такого как триэтиламин или DIPEA.

Схема 2



Общая методика способов LCMS.

Измерение в ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, которая определена в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (MS), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, минимального времени измерения и т.д.) с целью получения ионов, дающих возможность определения номинального моноизотопного молекулярного веса (MW) соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

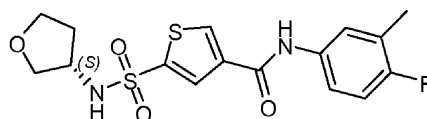
Соединения описывали по их экспериментальному времени удерживания (R_t) и ионам. Если не указано иного, в таблице данных указанный молекулярный ион соответствует $[\text{M}+\text{H}]^+$ (протонированная молекула) и/или $[\text{M}-\text{H}]^-$ (депротонированная молекула). В случае, если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывают тип аддукта (т.е. $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ и т.п.). Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы с применяемым способом.

В дальнейшем в данном документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "MSD" означает масс-селективный детектор, "RT" означает комнатную температуру, "БЕН" мостиковый гибридный этилсилиоксан/диоксид кремния, "DAD" означает детектор на диодной матрице, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "Q-ToF" означает квадрупольные времяпролетные масс-спектрометры, "CLND" означает хемилюминесцентный азотный детектор, "ELSD" означает испарительный детектор светорассеяния.

Способы LCMS (поток выражен в мл/мин; температура колонки (Т) в °C; время анализа в минутах)

Способ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ----- Т колонки	Время анализа
A	Waters: Acquity® UPLC® -DAD и SQD	Waters : HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 mM CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,8 ----- 55	3,5
B	Waters: Acquity® UPLC® -DAD и SQD	Waters : BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	A: 10 mM CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин., выдерживание в течение 0,7 мин.	0,8 ----- 55	2
C	Agilent: 1100/1200 - DAD и MSD	Agilent: TC- C18 (5 мкм, 2,1*50 мм)	A: CF ₃ COOH 0,1% в воде, B: CF ₃ COOH 0,05% в CH ₃ CN	100% А в течение 1 мин., до 40% А за 4 мин., до 15% А за 2,5 мин., обратно к 100% А за 2 мин.	0,8 ----- 50	10,5
D	Agilent: 1100/1200 - DAD и MSD	Agilent: TC- C18 (5 мкм, 2,1*50 мм)	A: CF ₃ COOH 0,1% в воде, B: CF ₃ COOH 0,05% в CH ₃ CN	90% А в течение 0,8 мин., до 20% А за 3,7 мин., выдерживание в течение 3 мин., обратно к 90% А за 2 мин.	0,8 ----- 50	10,5
E	Agilent 1100- UV 220 nm	YMC-PACK ODS- AQ, 50x2,0 мм 5 мкм	A: 0,1% TFA в H ₂ O B: 0,05 TFA в CH ₃ CN	100% А выдерживание в течение 1 мин. от 100% А до 40% А за 4 мин., выдерживание в течение 2,5 мин., до 100% А за 0,5 мин. выдерживание в течение 2 мин.	0,8 ----- 50	10,0
F	Agilent 1100- UV 220 nm	YMC-PACK ODS- AQ, 50x2,0 мм 5 мкм	A: 0,1% TFA в H ₂ O B: 0,05 TFA в CH ₃ CN	90% А выдерживание в течение 0,8 мин от 90% А до 20% А за 3,7 мин, выдерживание в течение 3 мин, до 90% А за 0,5 мин. выдерживание в течение 2 мин.	0,8 ----- 50	10,0
G	Agilent: 1100/1200 - DAD и MSD	Waters: XBridge™ Shield RP18 (5 мкм, 2,1*50 мм)	A: NH ₄ OH 0,05% в воде, B: CH ₃ CN	100% А в течение 1 мин., до 40% А за 4 мин, выдерживание в течение 2,5 мин, обратно к 100% А за 2 мин.	0,8 ----- 40	10,5
H	Agilent: 1100/1200 - DAD и MSD	Agilent: TC- C18 (5 мкм, 2,1*50 мм)	A: CF ₃ COOH 0,1% в воде, B: CF ₃ COOH 0,05% в CH ₃ CN	100% А в течение 1 мин., до 40% А за 4 мин., до 15% А за 2,5 мин., обратно к 100% А за 2 мин.	0,8 ----- 50	10,5

Соединение 1. N-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-[[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамонил]тиофен-3-карбоксамид



Раствор оксалилхлорида (4670 мг, 36,8 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли к 5-(хлорсульфонил)-3-тиофенкарбоновой кислоте (1668 мг, 7,36 ммоль) и DMF (0,05 экв.) в дихлорметане (50 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-хлорсульфонилтиофен-3-хлористого карбонила в виде желтой смолы (1845 мг), которую применяли как есть в следующей стадии.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 8,29 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,0 Гц, 1H).

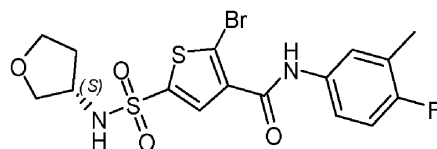
4-Фтор-3-метиланилин (939 мг, 7,51 ммоль), растворенный в толуоле (10 мл), добавляли по каплям к раствору 5-хлорсульфонилтиофен-3-хлористого карбонила (1,84 г, 7,51 ммоль) в толуоле (50 мл) при температуре возврата флегмы в течение 5 мин. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 45 мин и затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли раствор (S)-(-)-3-аминотетрагидрофуран-п-толуолсульфоната (2141 мг, 8,26 ммоль) и DIPEA (3,75 мл, 21,8 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь промывали 1M HCl

(100 мл). Светло-фиолетовый осадок отфильтровывали. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (150 мл). Органические слои промывали 1М HCl (2×), водой, раствором NaHCO₃ (150 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 10% CH₃OH в дихлорметане. Полученный остаток повторно очищали с использованием градиента от 25 до 100% EtOAc. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и высушивали с получением соединения 1 в виде белого порошка (1431 мг).

Способ А; Rt: 1,52 мин, масса/заряд: 385,0 (M+H)⁺. Точная масса: 384,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,65-1,73 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 1H), 2,24 (д, J=1,6 Гц, 3H), 3,44 (дд, J=8,9, 4,4 Гц, 1H), 3,62 (тд, J=8,1, 5,8 Гц, 1H), 3,67-3,77 (м, 2H), 3,80-3,88 (м, 1H), 7,13 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J=8,8, 4,5, 2,8 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=7,3, 2,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,30 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 10,22 (с, 1H).

Соединение 2. 2-Бром-N-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксаимид



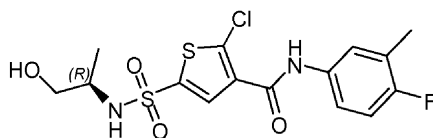
Синтез 2-бром-5-хлорсульфонил-тиофен-3-карбоновой кислоты.

2-Бром-3-тиофенкарбоновую кислоту (5000 мг, 24,15 ммоль) растворяли частями в хлорсульфоновой кислоте (8 мл) в пробирке для реакций под действием микроволнового излучения и нагревали при 95°C в течение 2 ч. Реакционную смесь осторожно добавляли по каплям в смесь лед/вода (300 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Образованный осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали in vacuo при 50°C с получением 2-бром-5-хлорсульфонил-тиофен-3-карбоновой кислоты в виде бежевого порошка (5856 мг). Соединение 2 синтезировали подобно тому, как описано для соединения 1, начиная с 2-бром-5-хлорсульфонил-тиофен-3-карбоновой кислоты вместо 5-(хлорсульфонил)-3-тиофенкарбоновой кислоты. После обработки соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при помощи градиентного элюирования от 10 до 100% EtOAc в гептанах. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали путем добавления воды к теплomu раствору неочищенного соединения 2 (11,4 г) в метаноле (200 мл). После фильтрации и высушивания in vacuo при 50°C получали соединение 2 в виде бежевого порошка (9850 мг).

Способ В; Rt: 0,98 мин; масса/заряд: 482,0 (M+NH₄)⁺. Точная масса: 464,0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,65-1,78 (м, 1H), 1,96-2,10 (м, 1H), 2,24 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,46 (дд, J=9,0, 4,2 Гц, 1H), 3,63 (тд, J=8,1, 5,7 Гц, 1H), 3,69-3,78 (м, 2H), 3,81-3,91 (м, 1H), 7,13 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,51 (дт, J=7,6, 4,0 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=6,8, 2,2 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,42 (д, J=6,2 Гц, 1H), 10,38 (с, 1H).

Соединение 3. 2-Хлор-N-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-[[1(R)-2-гидрокси-1-метил-этил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксаимид



Синтез 5-хлор-4-[(4-фтор-3-метил-фенил)карбомойл]тиофен-2-сульфонилхлорида.

4-Фтор-3-метиланилин (2460 мг, 19,6 ммоль), растворенный в толуоле (5 мл), добавляли по каплям к раствору 2-хлор-5-хлорсульфонилтиофен-3-хлористого карбонила (полученный из 2-хлор-5-хлорсульфонилтиофен-3-карбоновой кислоты подобно тому, как описано для синтеза 5-хлорсульфонилтиофен-3-хлористого карбонила из 5-(хлорсульфонил)-3-тиофенкарбоновой кислоты, 5492 мг, 19,6 ммоль) в толуоле (25 мл) при температуре возврата флегмы в течение 5 мин. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 30 мин и обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч образованный осадок фильтровали и твердые вещества, высушивали in vacuo при 55°C с получением 5-хлор-4-[(4-фтор-3-метил-фенил)карбомойл]тиофен-2-сульфонилхлорида (5,94 г) в виде грязно-белого порошка.

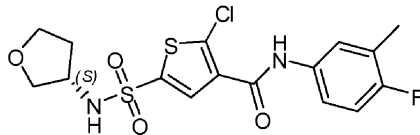
Способ В; Rt: 1,18 мин, масса/заряд: 365,9 (M-H)⁻, точная масса: 366,9.

5-Хлор-4-[(4-фтор-3-метил-фенил)карбомойл]тиофен-2-сульфонилхлорид (500 мг, 1,36 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (5 мл) и добавляли D-аланинол (125 мг, 1,63 ммоль) и основание Хунига (0,679 мл, 3,94 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь промывали 1М HCl (15 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением коричневого клейкого остатка, который обрабатывали ультразвуком в CH₂Cl₂ (5 мл), белое твердое вещество фильтровали и промывали CH₂Cl₂ (3 мл), высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения 3 в виде белого твердого вещества (351 мг).

Способ В; Rt: 0,91 мин; масса/заряд: 424,0 ($M+NH_4$)⁺. Точная масса: 406,0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,01 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,24 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,12-3,39 (м, 3H), 4,77 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,13 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,46-7,55 (м, 1H), 7,62 (дд, J=6, 9, 2,1 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,05 (уш.д, J=6,4 Гц, 1H), 10,37 (уш.с, 1H).

Соединение 4. 2-Хлор-N-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]тиофен-3-карбоксамид



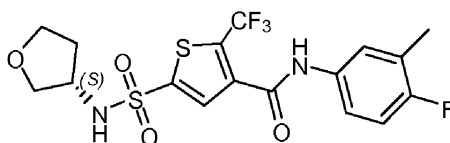
5-Хлор-4-[(4-фтор-3-метил-фенил)карбомойл]тиофен-2-сульфонилхлорид растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл) и добавляли (S)-(-)-3-аминотетрагидрофуран-п-толуолсульфонат (1,94 г, 7,47 ммоль) и основание Хунига (3,39 мл, 19,7 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь промывали с помощью HCl (2×40 мл, 1M). Оба слоя фильтровали и полученное твердое вещество промывали водой (10 мл) и CH₂Cl₂ (10 мл), высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения 4 в виде белого твердого вещества (739 мг). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением коричневого клейкого масла, которое обрабатывали ультразвуком в CH₂Cl₂ (5 мл), полученное белое твердое вещество фильтровали и промывали с помощью CH₂Cl₂, высушивали in vacuo при 50°C с получением большего количества соединения 4 (873 мг) в виде белого твердого вещества. Фильтрат выпаривали досуха и остаток дополнительно очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 10 до 100%) с получением большего количества соединения 4 (830 мг) в виде белого порошка.

Способ В; Rt: 0,97 мин; масса/заряд: 416,9 (M-H)⁻. Точная масса: 418,0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,66-1,77 (м, 1H), 1,98-2,10 (м, 1H), 2,24 (д, J=2,0 Гц, 3H), 3,46 (дд, J=9,1, 4,2 Гц, 1H), 3,63 (тд, J=8,1, 5,7 Гц, 1H), 3,70-3,76 (м, 2H), 3,81-3,91 (м, 1H), 7,13 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,45-7,55 (м, 1H), 7,61 (дд, J=7,3, 2,4 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 10,38 (с, 1H).

[α]_D²⁰: +5° (с 0,44 вес./об.%, MeOH), DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 150°C.

Соединение 5. N-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]-2-(трифторметил)тиофен-3-карбоксамид

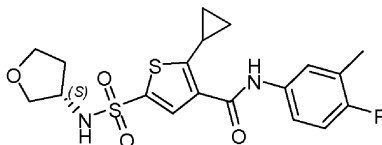


Соединение 2 (1000 мг, 2,16 ммоль) растворяли в смеси DMF (25 мл) и N-метилморфолина (1,23 мл, 11,2 ммоль), содержащей йодид меди(I) (448 мг, 2,35 ммоль) и сложный метиловый эфир 2,2-дифтор-2-фторсульфонилуксусной кислоты (2073 мг, 10,8 ммоль). После нагревания при 70°C при интенсивном перемешивании в течение 2 ч обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли к реакционной смеси. Смесь хранили при комнатной температуре на протяжении выходных. Твердые вещества фильтровали и промывали водой (3×50 мл). Твердые вещества очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 10 до 100%). Необходимые фракции объединяли и выпаривали с сохранением 50 мл растворителя. Образованный осадок фильтровали и промывали петролейным эфиром с получением соединения 5 (168 мг) в виде белого твердого вещества после высушивания in vacuo при 50°C.

Способ В; Rt: 1,03 мин; масса/заряд: 470,1 ($M+NH_4$)⁺. Точная масса: 452,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,68-1,79 (м, 1H), 2,00-2,14 (м, 1H), 2,24 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,48 (дд, J=9,0, 4,2 Гц, 1H), 3,64 (тд, J=8,1, 5,9 Гц, 1H), 3,70-3,80 (м, 2H), 3,88-3,97 (м, 1H), 7,14 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,61 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 8,09-8,13 (м, 1H), 8,66 (уш.с, 1H), 10,60 (уш.с, 1H).

Соединение 6. 2-Циклопропил-N-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]тиофен-3-карбоксамид



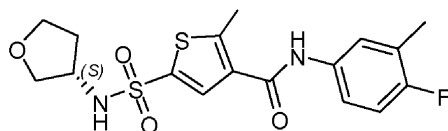
В пробирку на 10 мл для реакций под действием микроволнового излучения загружали якорь магнитной мешалки, калий циклопропилтрифторборат (191 мг, 1,29 ммоль), соединение 4 (300 мг, 0,716 ммоль), воду (38,8 мкл, 21,5 ммоль) и 1,2-диметоксиэтан (3,72 мл, 35,8 ммоль) и осуществляли барботирование газообразным азотом в течение 10 мин. В атмосфере азота добавляли вместе карбонат цезия (16,2 мг, 0,0716 ммоль), ацетат палладия(II) (16,2 мг, 0,0716 ммоль) и бутил-ди-1-адамантилфосфин (41,1

мг, 0,115 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при микроволновом излучении при 140°C в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Осуществляли барботирование газообразным азотом реакционной смеси в течение 10 мин и вместе добавляли ацетат палладия(II) (16,2 мг, 0,0716 ммоль) и бутил-ди-1-адамантилфосфин (41,1 мг, 0,115 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 140°C в микроволновой печи в течение 40 мин. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат растворяли CH₂Cl₂ (20 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия и водой, высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали с получением коричневого остатка. Полученный остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 10 до 100%) с получением неочищенного соединения 6 в виде грязно-белого твердого вещества. Неочищенное соединение 6 растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл) и добавляли гептан (50 мл). Раствор выпаривали до тех пор, пока не оставалось 50 мл растворителя. Образованный белый осадок фильтровали и промывали петролейным эфиром (2×10 мл) с получением соединения 6 в виде белого порошка (174 мг) после высушивания *in vacuo* при 50°C.

Способ В; Rt: 1,00 мин; масса/заряд: 442,1 (M+NH₄)⁺. Точная масса: 424,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 0,73-0,82 (м, 2H), 1,17-1,26 (м, 2H), 1,63-1,74 (м, 1H), 1,94-2,06 (м, 1H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,90-3,00 (м, 1H), 3,42 (дд, J=9,0, 4,4 Гц, 1H), 3,62 (тд, J=8,1, 5,9 Гц, 1H), 3,67-3,76 (м, 2H), 3,76-3,84 (м, 1H), 7,11 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,49-7,57 (м, 1H), 7,64 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,18 (уш.с, 1H), 10,15 (с, 1H).

Соединение 7. N-(4-фтор-3-метил-фенил)-2-метил-5-[[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид

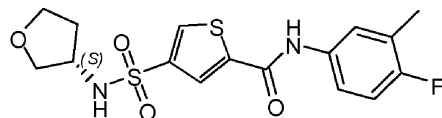


Осуществляли барботирование азотом смеси соединения 2 (830 мг, 1,79 ммоль), триметилбороксина (50% в THF, 5,37 ммоль), карбоната цезия (1751 мг, 5,37 ммоль) в DME (12 мл) в течение 5 мин. Добавляли комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с дихлорметаном (147 мг, 0,179 ммоль) и реакционную смесь нагревали с помощью микроволнового излучения при 150°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток разделяли между дихлорметаном (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и высушивали *in vacuo* в течение ночи при 50°C с получением соединения 7 в виде бежевого порошка (208 мг).

Способ А; Rt: 1,68 мин; масса/заряд: 398,9 (M+H)⁺. Точная масса: 398,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,65-1,76 (м, 1H), 1,94-2,06 (м, 1H), 2,23 (д, J=1,1 Гц, 3H), 2,71 (с, 3H), 3,44 (дд, J=8,9, 4,3 Гц, 1H), 3,62 (тд, J=8,1, 5,9 Гц, 1H), 3,67-3,86 (м, 3H), 7,11 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,52 (дт, J=7,6, 4,0 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=6,9, 2,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,21 (д, J=6,4 Гц, 1H), 10,12 (с, 1H).

Соединение 8. N-(4-фтор-3-метил-фенил)-4-[[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]тиофен-2-карбоксамид

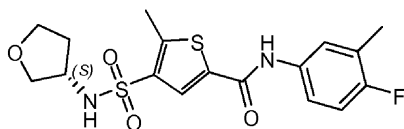


Соединение 8 синтезировали подобно тому, как описано для соединения 1, начиная с 4-хлорсульфонилтиофен-2-карбоновой кислоты (коммерчески доступной от Enamine, EN300-40927) вместо 5-(хлорсульфонил)-3-тиофенкарбоновой кислоты. После обработки полученный остаток, содержащий соединение 8, кристаллизовали из горячего iPrOH (100 мл) путем медленного добавления воды и перемешивания в течение ночи. Темно-фиолетовые кристаллы отфильтровывали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 20 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и высушивали *in vacuo* при 60°C с получением соединения 8 в виде бежевого порошка (352,7 мг).

Способ А; Rt: 1,62 мин; масса/заряд: 385,0 (M+H)⁺. Точная масса: 384,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,61-1,73 (м, 1H), 1,93-2,05 (м, 1H), 2,24 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,40 (дд, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 3,62 (тд, J=8,0, 5,9 Гц, 1H), 3,67-3,76 (м, 2H), 3,77-3,86 (м, 1H), 7,14 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,50-7,58 (м, 1H), 7,63 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,3 Гц, 1H), 10,47 (с, 1H).

Соединение 9. N-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-метил-4-[[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]тиофен-2-карбоксамид

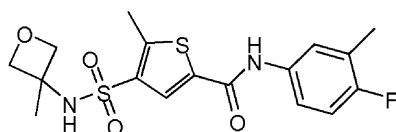


Соединение 9 синтезировали подобно тому, как описано для соединения 1, начиная с 4-хлорсульфонил-5-метил-тиофен-2-карбоновой кислоты (коммерчески доступна от Enamine, EN300-69759) вместо 5-(хлорсульфонил)-3-тиофенкарбоновой кислоты. Летучие вещества реакционной смеси удаляли при пониженном давлении и полученный остаток, содержащий соединение 9, очищали на силикагеле с помощью градиентного элюирования с градиентом гептан-EtOAc. Фракции, содержащие продукт, выпаривали досуха с получением соединения 9 в виде порошка (38 9 мг).

Способ В; Rt: 0,94 мин; масса/заряд: 397,0 (M-H)⁻. Точная масса: 398,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,61-1,74 (м, 1H), 1,92-2,04 (м, 1H), 2,24 (д, J=1,5 Гц, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,41 (дд, J=9,0, 4,6 Гц, 1H), 3,62 (тд, J=8,1, 6,1 Гц, 1H), 3,66-3,76 (м, 2H), 3,76-3,85 (м, 1H), 7,12 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,51-7,59 (м, 1H), 7,63 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 10,39 (с, 1H).

Соединение 10. N-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]тиофен-2-карбоксамид

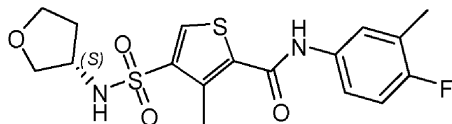


Соединение 10 синтезировали подобно тому, как описано для соединения 9, с применением 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорида (1:1) вместо (S)-(-)-3-аминотетрагидрофуран-п-толуолсульфоната с получением соединения 10 (420 мг) в виде порошка.

Способ В; Rt: 0,95 мин; масса/заряд: 416,2 (M+NH₄)⁺. Точная масса: 398,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,49 (с, 3H), 2,24 (д, J=1,6 Гц, 3H), 2,69 (с, 3H), 4,19 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,63 (д, J=6,5 Гц, 2H), 7,12 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,55 (ддд, J=8,8, 4,5, 2,8 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=7,1, 2,6 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 10,38 (с, 1H).

Соединение 11. N-(4-фтор-3-метил-фенил)-3-метил-4-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]тиофен-2-карбоксамид

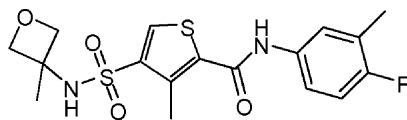


Соединение 11 синтезировали подобно тому, как описано для соединения 9, начиная с 4-хлорсульфонил-3-метил-тиофен-2-карбоновой кислоты вместо 4-хлорсульфонил-5-метил-тиофен-2-карбоновой кислоты с получением соединения 11 (523 мг).

Способ В; Rt: 0,90 мин; масса/заряд: 416,3 (M+NH₄)⁺. Точная масса: 398,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,65-1,76 (м, 1H), 1,91-2,03 (м, 1H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,53 (с, 3H), 3,42 (дд, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 3,57-3,69 (м, 2H), 3,70-3,80 (м, 2H), 7,12 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,45-7,53 (м, 1H), 7,58 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 10,27 (с, 1H).

Соединение 12. N-(4-Фтор-3-метил-фенил)-3-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]тиофен-2-карбоксамид

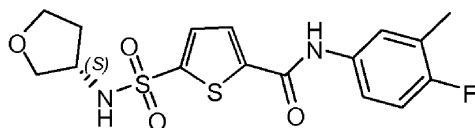


Соединение 12 синтезировали подобно тому, как описано для соединения 11, с использованием 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорида (1:1) вместо (S)-(-)-3-аминотетрагидрофуран-п-толуолсульфоната с получением соединения 12 (462 мг).

Способ В; Rt: 0,91 мин; масса/заряд: 416,3 (M+NH₄)⁺. Точная масса: 398,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,50 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 4,18 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,63 (д, J=6,1 Гц, 2H), 7,12 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,49 (ддд, J=8,8, 4,3, 2,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=6,9, 2,4 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 10,28 (с, 1H).

Соединение 13. N-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]тиофен-2-карбоксамид

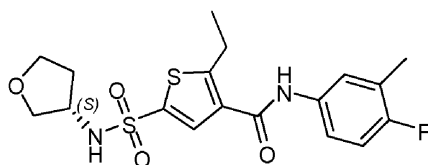


Соединение 13 синтезировали подобно тому, как описано для соединения 1, начиная с 5-(хлорсульфонил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (коммерчески доступна от Enamine: EN300-95666) вместо 5-(хлорсульфонил)-3-тиофенкарбоновой кислоты. После удаления летучих веществ реакционной смеси добавляли CH_2Cl_2 (150 мл) и смесь промывали 1М HCl (2×150 мл) и водой (1×150 мл). Соединение 13 осаждали из органического слоя и отфильтровывали. Соединение 13 перекристаллизовывали путем медленного добавления H_2O к раствору в метаноле (50 мл). Кристаллы отфильтровывали и высушивали *in vacuo* при 50°C с получением соединения 13 (781 мг) в виде светло-серого порошка.

Способ А; Rt: 1,64 мин; масса/заряд: 401,9 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺. Точная масса: 384,1.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 1,62-1,74 (м, 1H), 1,93-2,05 (м, 1H), 2,25 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,42 (дд, $J=8,9$, 4,3 Гц, 1H), 3,62 (тд, $J=8,1$, 5,7 Гц, 1H), 3,66-3,78 (м, 2H), 3,80-3,91 (м, 1H), 7,15 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,49-7,57 (м, 1H), 7,62 (дд, $J=7,0$, 2,4 Гц, 1H), 7,69 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 10,46 (с, 1H).

Соединение 14. 2-Этил-N-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-[[3(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид

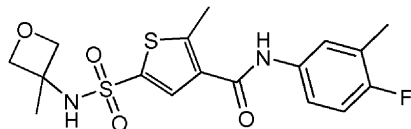


Осуществляли барботирование азотом соединения 4 (1362 мг, 3,25 ммоль), тетраэтилолова (0,993 мл, 4,88 ммоль), DMF (10 мл) в течение 5 мин. Добавляли комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с дихлорметаном (390 мг, 0,477 ммоль) и реакционную смесь нагревали с помощью микроволнового излучения при 140°C в течение 30 мин. При комнатной температуре осуществляли барботирование азотом реакционной смеси в течение 5 мин, добавляли бутил-ди-1-адамантилфосфин (187 мг, 0,52 ммоль) и ацетат палладия(II) (73,7 мг, 0,325 ммоль) и реакционную смесь дополнительно нагревали с помощью микроволнового излучения при 140°C в течение 30 мин и обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в воду, охлажденную до температуры заморозки (150 мл). Смесь фильтровали и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo* с получением темного липкого остатка. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл) и этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали с получением фиолетовой жидкости, которую очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 10 до 100%). Необходимые фракции выпаривали *in vacuo* до тех пор, пока не оставалось ~20 мл растворителя. Образованные твердые вещества фильтровали, промывали петролевым эфиром и высушивали *in vacuo* при 50°C с получением соединения 14 в виде белого твердого вещества (111 мг).

Способ В; Rt: 1,00 мин; масса/заряд: 430,1 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺. Точная масса: 412,1.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 1,27 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,65-1,76 (м, 1H), 1,94-2,08 (м, 1H), 2,23 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 3,18 (кв., $J=7,5$ Гц, 2H), 3,44 (дд, $J=9,0$, 4,4 Гц, 1H), 3,62 (тд, $J=8,1$, 5,8 Гц, 1H), 3,67-3,77 (м, 2H), 3,77-3,87 (м, 1H), 7,11 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 1H), 7,63 (дд, $J=6,9$, 2,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,21 (уш.д, $J=6,4$ Гц, 1H), 10,15 (уш.с, 1H).

Соединение 15. N-(4-фтор-3-метил-фенил)-2-метил-5-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид



2-Метилтиофен-3-карбоновую кислоту (15 г, 105,5 ммоль) добавляли частями в течение периода 15 мин к хлорсульфоновой кислоте (60 мл) и перемешивали 2 ч при 100°C . Полученную смесь оставляли для охлаждения на 15 мин и добавляли по каплям в течение 30 мин к смеси лед/вода (1500 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Коричневый осадок отфильтровывали, промывали большим количеством воды и высушивали на протяжении выходных в вакуумной печи при 50°C с получением 5-хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-карбоновой кислоты (20,15 г).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ ч./млн 2,80 (с, 3H), 8,15 (с, 1H).

5-Хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-карбоновую кислоту (20,15 г, 83,72 ммоль) суспендировали в

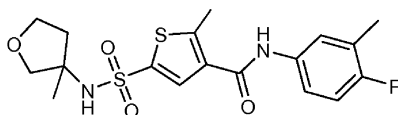
дихлорметане (500 мл). Добавляли N,N-диметилформамид (50 мг) с последующим добавлением частями оксалилхлорида (35,42 мл, 418,59 ммоль), растворенного в дихлорметане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч и концентрировали *in vacuo* при 50°C с получением 5-хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-хлористого карбонила в виде коричневого остатка (21,7 г).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 2,84 (с, 3H), 8,31 (с, 1H). 4-фтор-3-метиланилин (711,6 мг, 5,69 ммоль), растворенный в толуоле (10 мл), добавляли по каплям к раствору 5-хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-хлористого карбонила (1473,5 мг, 5,69 ммоль) в толуоле (90 мл) при температуре возврата флегмы в течение 5 мин. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 60 мин и обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли раствор 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорида (1:1) (773 мг, 6,25 ммоль), диизопропилэтамину (2,84 мл, 16,49 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в EtOAc (200 мл), промывали дважды 1M HCl (2×300 мл), один раз водой (300 мл) и один раз насыщенным раствором NaHCO₃. Органическое вещество высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента от 20 до 100% EtOAc в гептанах. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и полученный остаток кристаллизовали из горячего EtOAc (200 мл) при добавлении гептана. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали при 50°C *in vacuo* с получением соединения 15 (8 05 мг).

Способ А; Rt: 1,72 мин; масса/заряд: 396,9 (M-H)⁺. Точная масса: 398,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,55 (с, 3H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,71 (с, 3H), 4,19 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,61 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,11 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 1H), 7,63 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 10,11 (с, 1H).

Соединение 16. N-(4-фтор-3-метил-фенил)-2-метил-5-[(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)сульфамойл]тиофен-3-карбоксамид



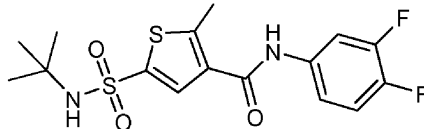
4-Фтор-3-метиланилин (304,98 мг, 2,44 ммоль), растворенный в толуоле (10 мл), добавляли по каплям к раствору 5-хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-хлористого карбонила (631,5 мг, 2,44 ммоль) в толуоле (90 мл) при температуре возврата флегмы в течение периода 5 мин. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 60 мин и обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли раствор 3-метилоксолан-3-амин гидрохлорида (368,9 мг, 2,68 ммоль) и диизопропилэтамину (1,22 мл, 7,07 ммоль) в дихлорметане (8 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOAc (150 мл), дважды промывали 1M HCl (150 мл), один раз водой (150 мл) и один раз насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Остаток снова очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% метанола в дихлорметане с получением соединения 16 в виде белой смолы.

Способ А; Rt: 1,78 мин; масса/заряд: 410,9 (M-H)⁺. Точная масса: 412,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,31 (с, 3H), 1,78 (дт, J=12,7, 7,6 Гц, 1H), 2,14-2,22 (м, 1H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,67-3,81 (м, 3H), 7,11 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 1H), 7,63 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,10 (с, 1H).

Рацемический N-(4-фтор-3-метил-фенил)-2-метил-5-[(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)сульфамойл]тиофен-3-карбоксамид (366 мг) разделяли на два его энантиомера с помощью препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 30×250 мм), подвижная фаза: CO₂, MeOH с 0,2% iPrNH₂, необходимые фракции собирали, выпаривали, растворяли в MeOH и снова выпаривали. Затем их высушивали в вакуумной печи при 50°C в течение ночи с получением энантиомера 16a (166 мг) и энантиомера 16b (162 мг). Колонки: AD-H 250 мм×4,6 мм, расход: 5 мл/мин., подвижная фаза: 40% MeOH (содержащий 0,2% iPrNH₂) с удержанием 4,0, до 50% за 1 мин и с удержанием в течение 2,0 мин при 50%, к.т.: 16a: 1,8 мин, 16b: 3,4 мин.

Соединение 17. 5-(трет-Бутилсульфамойл)-N-(3,4-дифторфенил)-2-метил-тиофен-3-карбоксамид



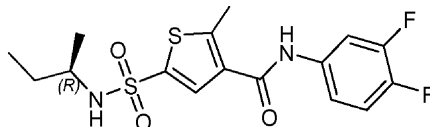
5-Хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-хлористый карбонил (2,4 г, 9,26 ммоль) растворяли в толуоле (75 мл) и доводили до температуры возврата флегмы. 3,4-Дифторанилин (1,2 г, 9,26 ммоль) добавляли по каплям через 2 мин. После добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и образованный осадок отфильтровывали с получением 4-[(3,4-дифторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонил-

хлорида (2,1 г). Фильтрат выпаривали досуха с получением еще одного выхода 4-[(3,4-дифторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида (1,2 г). Данный выход (1,2 г) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и обрабатывали трет-бутиламином (0,98 мл, 9,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента гептан-EtOAc с получением соединения 17 в виде белого порошка (44 0,5 мг).

Способ В; Rt: 1,11 мин; масса/заряд: 387,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 388,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,19 (с, 9H), 2,70 (с, 3H), 7,36-7,46 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,87 (ддд, J=13,3, 7,5, 2,5 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 10,32 (с, 1H).

Соединение 18. N-(3,4-дифторфенил)-2-метил-5-[(1R)-1-метилпропил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид



4-[(3,4-Дифторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорид (500 мг, 1,29 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) вместе с (R)-(-)-2-аминобутаном (169,3 мг, 2,32 ммоль) и диизопропилэтанмином (1,2 мл, 6,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента гептан-EtOAc. Полученные фракции снова очищали на силикагеле с использованием градиента гептан-EtOAc с получением соединения 18 в виде белого порошка (225 мг).

Способ В; Rt: 1,11 мин; масса/заряд: 387,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 388,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 0,77 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,98 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,37 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,12-3,23 (м, 1H), 7,36-7,46 (м, 1H), 7,46-7,52 (м, 1H), 7,78-7,92 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 10,32 (с, 1H).

Синтез 3-хлор-4,5-дифторанилина.

3-Хлор-4,5-дифторбензойную кислоту (1011 мг, 52,5 ммоль) растворяли в трет-бутиловом спирте (200 мл). Добавляли триэтиламин (8 мл, 57,8 ммоль) с последующим добавлением дифенилфосфорилзида (14,74 г, 53,6 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане и снова с 10% CH₂Cl₂ в гептане до 100% CH₂Cl₂. Фракции, содержащие продукт, концентрировали in vacuo с получением трет-бутил-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамата в виде белого порошка (10,68 г).

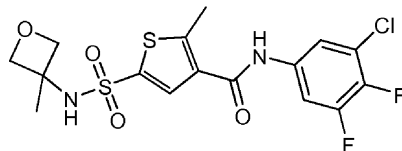
Способ А. Rt: 2,09 мин; масса/заряд: 262,0 (М-Н). Точная масса: 263,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,48 (с, 9H), 7,37-7,57 (м, 2H), 9,74 (с, 1H).

HCl (6M в iPrOH) (20 мл, 120 ммоль) добавляли к трет-бутил-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамату (10,68 г, 40,5 ммоль), растворенному в дихлорметане (200 мл), и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Белый твердый остаток растворяли в воде (100 мл), подщелачивали с помощью NaOH 1M и экстрагировали эфиром. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-хлор-4,5-дифторанилина (6,53 г) в виде бесцветного масла, которое хранили в атмосфере азота в темноте.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 5,53 (с, 2H), 6,34-6,61 (м, 2H).

Соединение 19. N-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-2-метил-5-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид



5-Хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-хлористый карбонил (2,4 г, 9,26 ммоль) растворяли в толуоле (75 мл) и доводили до температуры возврата флегмы. 3-Хлор-4,5-дифторанилин (1,51 г, 9,26 ммоль) добавляли по каплям через 2 мин. После добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и образованный осадок отфильтровывали с получением 4-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида (2,5 г).

Фильтрат выпаривали досуха с получением еще одного выхода 4-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида (1,1 г).

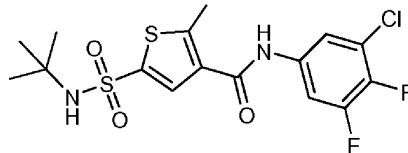
4-[(3-Хлор-4,5-дифтор-фенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорид (500 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл) вместе с 3-метил-3-оксетанамином (201,72 мг, 2,32 ммоль) и диизопропилэтанмином (1,2 мл, 6,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан-EtOAc. Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении.

лении и снова очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан-EtOAc с получением соединения 19 (409 мг) в виде белого порошка.

Способ В; Rt: 1,08 мин; масса/заряд: 435,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 436,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,55 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,19 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,61 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,75-7,86 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 10,40 (с, 1H).

Соединение 20. 5-(трет-Бутилсульфамойл)-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

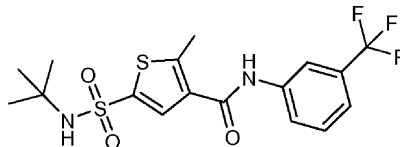


4-[(3-Хлор-4,5-дифторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорид (1,1 г) растворяли в ацетонитриле (10 мл). Полученный раствор обрабатывали трет-бутиламином (0,98 мл, 9,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан-EtOAc с получением соединения 20 в виде белого порошка (162 мг).

Способ В; Rt: 1,24 мин; масса/заряд: 421,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 422,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,20 (с, 9H), 2,71 (с, 3H), 7,76-7,87 (м, 3H), 7,97 (с, 1H), 10,38 (уш.с, 1H).

Соединение 21. 5-(трет-Бутилсульфамойл)-2-метил-N-[3-(трифторметил)фенил]тиофен-3-карбоксамид



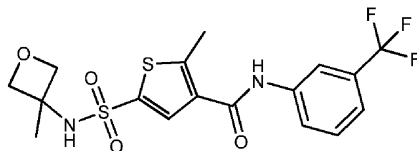
5-Хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-хлористый карбонил (2,4 г, 9,26 ммоль) растворяли в толуоле (75 мл) и доводили до температуры возврата флегмы. 3-(Трифторметил)анилин (1,15 мл, 9,26 ммоль) добавляли по каплям через 2 мин. После добавления реакцию смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и образованный осадок отфильтровывали с получением 5-метил-4-[[3-(трифторметил)фенил]карбомойл]тиофен-2-сульфонилхлорида (2,87 г).

Фильтрат выпаривали досуха с получением еще одного выхода 5-метил-4-[[3-(трифторметил)фенил]карбомойл]тиофен-2-сульфонилхлорида (0,5 г). Последний растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли трет-бутиламин (677,4 мг, 9,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан-EtOAc. Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении и снова очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гептан-EtOAc с получением соединения 21 в виде грязно-белого порошка (193 мг).

Способ А; Rt: 1,96 мин; масса/заряд: 419,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 420,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,21 (с, 9H), 2,73 (с, 3H), 7,46 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,97-8,04 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 10,42 (с, 1H).

Соединение 22. 2-Метил-5-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]-N-[3-(трифторметил)фенил]тиофен-3-карбоксамид



5-Метил-4-[[3-(трифторметил)фенил]карбомойл]тиофен-2-сульфонилхлорид (100 мг) растворяли в дихлорметане (10 мл). Добавляли 3-метил-3-оксетанамин (34,05 мг, 0,39 ммоль) и диизопропилэтанамин (0,13 мл, 0,78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, растирали с диизопропиловым эфиром и высушивали в вакуумной печи при 50°C с получением соединения 22 (58,5 мг) в виде белого порошка.

Способ В; Rt: 1,05 мин; масса/заряд: 433,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 434,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,55 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 4,20 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,61 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,46 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 10,42 (с, 1H).

Синтез 3,4-дифтор-5-метиланилина.

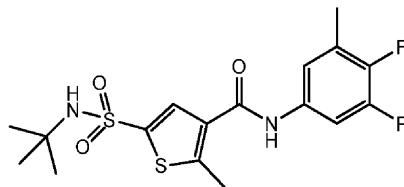
3,4-Дифтор-5-метилбензойную кислоту (Alfa Aesar, H32313-03, 4,8 г, 26,9 ммоль) растворяли в *t*-BuOH (100 мл). Добавляли NEt_3 (4,1 мл, 29,6 ммоль) с последующим добавлением дифенилфосфорил-азиды (7,5 г, 27,4 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 30 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-*N*-(3,4-дифтор-5-метил-фенил)карбамата (4,15 г) в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 1,47 (с, 9H), 2,22 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 7,11 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,26-7,38 (м, 1H), 9,47 (уш.с, 1H).

К раствору трет-бутил-*N*-(3,4-дифтор-5-метил-фенил)карбамата (4,15 г) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли HCl (6М в $i\text{PrOH}$, 13,7 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Белый твердый остаток растворяли в воде (100 мл), подщелачивали с помощью 1М NaOH и экстрагировали с помощью эфира. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 3,4-дифтор-5-метиланилина в виде бесцветного масла, которое хранили в атмосфере азота в темноте и использовали как есть.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 2,13 (д, $J=2,2$ Гц, 3H), 5,11 (с, 2H), 6,16-6,23 (м, 1H), 6,31 (дд, $J=12,9$, 6,5, 2,8 Гц, 1H).

Соединение 23. 5-(трет-Бутилсульфамойл)-*N*-(3,4-дифтор-5-метилфенил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

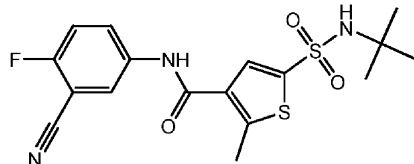


Соединение 23 (221 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 17, с использованием 3,4-дифтор-5-метиланилина вместо 3,4-дифторанилина.

Способ В; Rt: 1,17 мин; масса/заряд: 401,1 (М-Н) $^+$. Точная масса: 402,1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 1,19 (с, 9H), 2,28 (д, $J=2,0$ Гц, 3H), 2,70 (с, 3H), 7,40 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=12,8$, 7,0, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (уш.с, 1H), 7,95 (с, 1H), 10,22 (уш.с, 1H).

Соединение 24. 5-(трет-Бутилсульфамойл)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

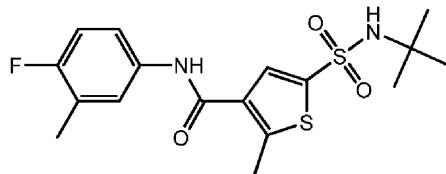


Соединение 24 (223 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 23, с использованием 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифтор-5-метиланилина.

Способ В; Rt: 1,06 мин; масса/заряд: 394 (М-Н) $^+$. Точная масса: 395,1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 1,20 (с, 9H), 2,71 (с, 3H), 7,54 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,01 (дд, $J=9,2$, 4,9, 2,9 Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=5,8$, 2,8 Гц, 1H), 10,44 (с, 1H).

Соединение 25. 5-(трет-Бутилсульфамойл)-*N*-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

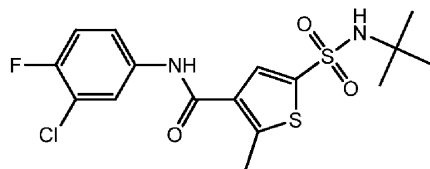


Соединение 25 (158 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 23, с использованием 4-фтор-3-метиланилина вместо 3,4-дифтор-5-метиланилина. Перекристаллизовывали из смеси MeOH :вода, растирали с диизопропиловым эфиром.

Способ В; Rt: 1,11 мин; масса/заряд: 383 (М-Н) $^+$. Точная масса: 384,1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 1,19 (с, 9H), 2,23 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 7,10 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,52 (уш.с, 1H), 7,63 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 10,10 (с, 1H).

Соединение 26. 5-(трет-Бутилсульфамойл)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

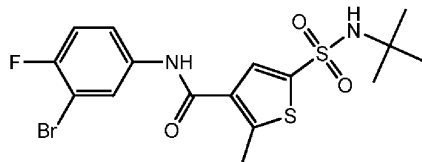


Соединение 26 (358 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 23, с использованием 3-хлор-4-фторанилина вместо 3,4-дифтор-5-метиланилина. Перекристаллизовывали из смеси МеОН:вода, растирали с диизопропиловым эфиром.

Способ В; Rt: 1,17 мин; масса/заряд: 403 (М-Н)⁺. Точная масса: 404,0.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,20 (с, 9H), 2,70 (с, 3H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,66 (ддд, J=8,9, 4,2, 2,8 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,02 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 10,29 (с, 1H).

Соединение 27. N-(3-бром-4-фторфенил)-5-(трет-бутилсульфамоил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид



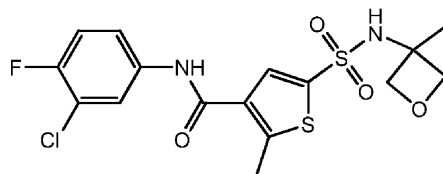
Соединение 27 (237 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 23, с использованием 3-бром-4-фторанилина вместо 3,4-дифтор-5-метиланилина. Перекристаллизовывали из смеси МеОН:вода, растирали с диизопропиловым эфиром.

Способ В; Rt: 1,18 мин; масса/заряд: 447 (М-Н)⁺. Точная масса: 448,0.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,19 (с, 9H), 2,70 (с, 3H), 7,37 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=9,0, 4,5, 2,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,13 (дд, J=6,4, 2,6 Гц, 1H), 10,27 (с, 1H).

DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 192,2°C.

Соединение 28. N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-метил-5-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид



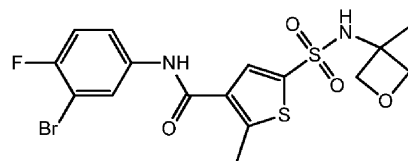
Соединение 28 (144 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 19, с использованием 3-хлор-4-фторанилина вместо 3-хлор-4,5-дифторанилина.

Способ В; Rt: 1,01 мин; масса/заряд: 417 (М-Н)⁺. Точная масса: 418,0.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,55 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 4,19 (д, J=6, 6 Гц, 2H), 4,61 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,59-7,72 (м, 1H), 7,95-8,06 (м, 2H), 8,63 (с, 1H), 10,31 (с, 1H).

DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 209,9°C.

Соединение 29. N-(3-бром-4-фторфенил)-2-метил-5-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид

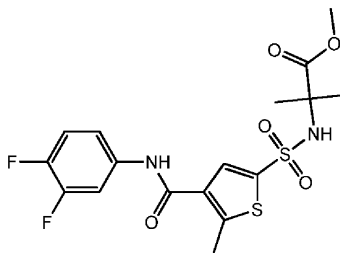


Соединение 29 (146 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 19, с использованием 3-бром-4-фторанилина вместо 3-хлор-4,5-дифторанилина.

Способ В; Rt: 1,03 мин; масса/заряд: 461 (М-Н)⁺. Точная масса: 462,0.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,55 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,20 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,61 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,35-7,41 (м, 1H), 7,70 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,10-8,15 (м, 1H), 8,63 (с, 1H), 10,29 (с, 1H).

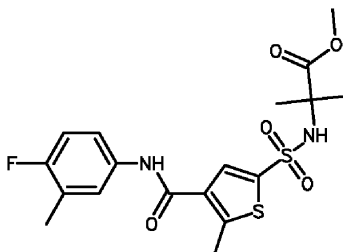
Соединение 30. Метил-N-({4-[(3,4-дифторфенил)карбоамино]-5-метилтиофен-2-ил}сульфонил)-2-метилаланинат



4-((3,4-Дифторфенил)карбомойл)-5-метилтиофен-2-сульфонилхлорид (300 мг, 0,853 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл). Добавляли метил-2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорид (158 мг, 1,03 ммоль) и триэтиламин (218 мг, 2,15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду и отделенный органический слой промывали водой, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением масла, которое очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH_3CN в H_2O (0,1% HCl) от 20 до 60%, объем/объем). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением соединения 30 (46,3 мг) в виде белого твердого вещества.

Способ С; Rt: 5,18 мин; масса/заряд: 433 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Точная масса: 432,1.

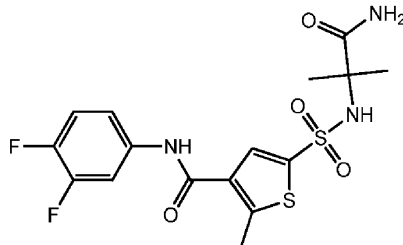
Соединение 31. Метил-N-(4-[(4-фтор-3-метилфенил)карбомойл]-5-метилтиофен-2-ил)сульфонил)-2-метилаланинат



Соединение 31 получали подобно тому, как описано для соединения 30, начиная с 4-((4-фтор-3-метилфенил)карбомойл)-5-метилтиофен-2-сульфонилхлорида вместо 4-((3,4-дифторфенил)карбомойл)-5-метилтиофен-2-сульфонилхлорида.

Способ С; Rt: 5,17 мин; масса/заряд : 429 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Точная масса: 428,1.

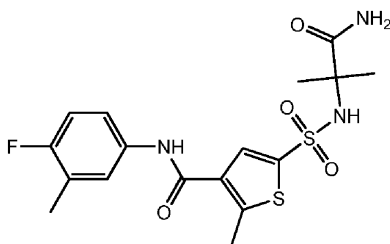
Соединение 32. 5-[(2-Амино-1,1-диметил-2-оксоэтил)сульфамойл]-N-(3,4-дифторфенил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид



Соединение 30 (250 мг, 0,578 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и H_2O (5 мл), добавляли LiOH (46 мг, 1,92 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха. Смесь доводили до pH 3-4 с помощью HCl и вливали в воду (5 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические слои промывали водой и высушивали над Na_2SO_4 . Органические слои выпаривали досуха с получением желтого масла (200 мг). Полученное масло (200 мг, 0,478 ммоль), NATU (272 мг, 0,715 ммоль) и триэтиламин (58 мг, 0,573 ммоль) в DMF (5 мл), насыщенный аммиаком, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×3 мл). Объединенные органические слои промывали водой и высушивали над Na_2SO_4 . Органические слои выпаривали досуха с получением желтого масла. Полученный остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH_3CN в H_2O (0,1% FA) от 20 до 60%, объем/объем). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением соединения 32 (35 мг) в виде белого твердого вещества.

Способ С; Rt: 4,64 мин; масса/заряд: 418 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Точная масса: 417,1.

Соединение 33. 5-[(2-Амино-1,1-диметил-2-оксоэтил)сульфамойл]-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

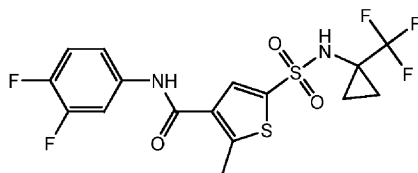


Соединение 33 (61 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 32, начиная с соединения 31 вместо соединения 30.

Способ C; Rt: 4,64 мин; масса/заряд: 414 (M+H)⁺. Точная масса: 413,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,34 (с, 6H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,69 (с, 3H), 7,03-7,17 (м, 3H), 7,45-7,55 (м, 1H), 7,59-7,68 (м, 1H), 7,90-8,03 (м, 2H), 10,10 (с, 1H).

Соединение 34. N-(3,4-дифторфенил)-2-метил-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид



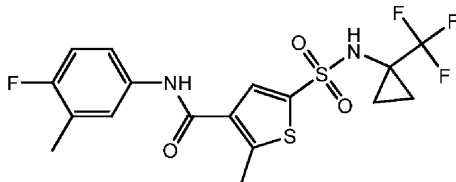
Смесь 4-((3,4-дифторфенил)карбомойл)-5-метилтиофен-2-сульфонилхлорида (100 мг, 0,284 ммоль), 1-(трифторметил)циклопропанамина (40 мг, 0,32 ммоль) и пиридина (3 мл) перемешивали при 30°C в течение 15 мин. Смесь концентрировали in vacuo. Полученный остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: ASBC18 150×25 мм. вода с HCl, В: MeCN).

Фракции, содержащие продукт, собирали и органический растворитель выпаривали. Фракцию нейтрализовали насыщенным NaHCO₃. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с получением соединения 34 (36 мг).

Способ C; Rt: 5,51 мин; масса/заряд: 441 (M+H)⁺. Точная масса: 440,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,06-1,33 (м, 4H), 2,70 (с, 3H), 7,31-7,56 (м, 2H), 7,87 (дд, J=13,2, 7,5, 2,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 10,37 (с, 1H).

Соединение 35. N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид

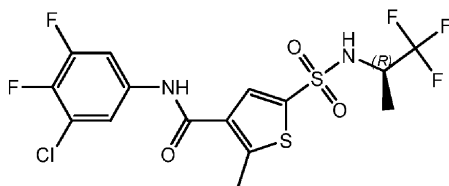


Соединение 35 (15 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 34, начиная с 4-((4-фтор-3-метилфенил)карбомойл)-5-метилтиофен-2-сульфонилхлорида вместо 4-((3,4-дифторфенил)карбомойл)-5-метилтиофен-2-сульфонилхлорида.

Способ D; Rt: 4,17 мин; масса/заряд: 437 (M+H)⁺. Точная масса: 436,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,09-1,30 (м, 4H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3H), 2,70 (с, 3H), 7,11 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,47-7,57 (м, 1H), 7,59-7,68 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 10,14 (с, 1H).

Соединение 36. N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-2-метил-5-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид



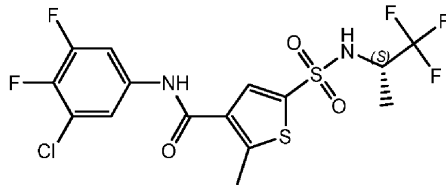
4-[(3-Хлор-4,5-дифторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорид (400 мг, 1,036 ммоль, очищенный с помощью хроматографии на силикагеле) распределяли в ацетонитриле (1 мл) и высушивали с порошкообразными молекулярными ситами 4 Å. (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (585,6 мг, 5,12 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1 мл) и высушивали с порошкообразными молекулярными ситами 4 Å. Растворы объединяли и перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использо-

ванием градиента гептан-EtOAc с получением соединения 36 (372 мг) в виде белого порошка.

Способ В; Rt: 1,19 мин; масса/заряд: 461 (М-Н)⁺. Точная масса: 462,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,09 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,73 (с, 3H), 4,01-4,13 (м, 1H), 7,75-7,86 (м, 2H), 8,07 (с, 1H), 8,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 10,41 (с, 1H).

Соединение 37. N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-2-метил-5-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамойл}тиофен-3-карбоксамид

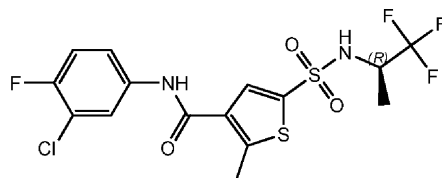


Соединение 37 (48 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 36, с использованием (S)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина вместо (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина.

Способ В; Rt: 1,19 мин; масса/заряд: 461 (М-Н)⁺. Точная масса: 462,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,09 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,73 (с, 3H), 3,98-4,14 (м, 1H), 7,73-7,87 (м, 2H), 8,07 (с, 1H), 8,86 (д, J=8,6 Гц, 1H), 10,41 (с, 1H).

Соединение 38. N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-метил-5-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамойл}тиофен-3-карбоксамид

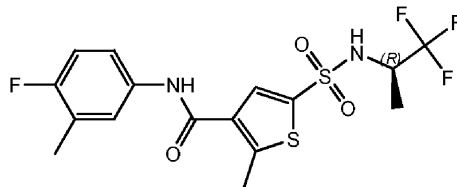


Соединение 38 (223 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 36, с использованием 4-[(3-хлор-4-фторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида вместо 4-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида, перемешивали в течение ночи при 80°C.

Способ В; Rt: 1,13 мин; масса/заряд: 443 (М-Н)⁺. Точная масса: 444,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,09 (д, J=6, 8 Гц, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,99-4,16 (м, 1H), 7,42 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=6, 9, 2,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 10,31 (с, 1H).

Соединение 39. N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-5-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамойл}тиофен-3-карбоксамид

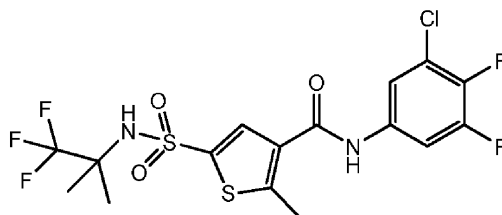


Соединение 39 (18 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 36, начиная с 4-((4-фтор-3-метилфенил)карбомойл)-5-метилтиофен-2-сульфонилхлорида вместо 4-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида.

Способ В; Rt: 1,09 мин; масса/заряд: 423 (М-Н)⁺. Точная масса: 424,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,09 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,24 (д, J=1,5 Гц, 3H), 2,71 (с, 3H), 4,07 (дт, J=14,5, 7,2 Гц, 1H), 7,11 (т, J=9, 1 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 1H), 7,63 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,82 (уш.с, 1H), 10,11 (с, 1H).

Соединение 40. N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-2-метил-5-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)сульфамойл]тиофен-3-карбоксамид



Соединение 40 (37 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 36, с использованием 2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этиламина вместо (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина и перемешивали при 80°C в течение ночи, а затем еще 15 ч. Способ В; Rt: 1,24 мин; масса/заряд: 475,0 (М-Н)⁺. Точная масса: 476,0.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 1,39 (с, 6H), 2,72 (с, 3H), 7,75-7,86 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 8,73 (уш.с, 1H), 10,40 (с, 1H).

Синтез 3-(Трифторметил) тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорида.

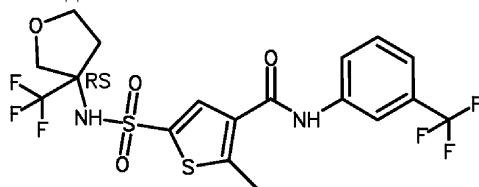
Смесь 3-оксотетрагидрофурана (30 г, 348,5 ммоль), бензиламина (39,2 г, 365,8 ммоль), MgSO_4 (21 г, 174,5 ммоль) и CH_2Cl_2 (200 мл) перемешивали при 28°C в течение 24 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и полученный остаток (63,1 г) непосредственно применяли в следующей стадии. Полученный остаток (63 г) растворяли в ацетонитриле (600 мл). Трифторуксусную кислоту (45 г, 394 ммоль), гидрофторид калия (22,5 г, 288 ммоль) и DMF (60 мл) добавляли к смеси при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин.

(Трифторметил)триметилсилан (77 г, 541 ммоль) добавляли к реакционной смеси и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Добавляли насыщенный водный Na_2CO_3 (200 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Смесь разводили водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 2М HCl/MeOH и растворитель выпаривали. Полученную в результате гидрохлоридную соль кристаллизовали из CH_3CN с получением N-бензил-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амин (30,5 г). Смесь N-бензил-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амин (30,5 г), палладия на оксиде алюминия (1,5 г) и MeOH перемешивали в атмосфере H_2 (20 фунтов/кв.дюйм) при 28°C в течение 12 ч.

Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорида (20,5 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 2,21-2,43 (м, 2H) 3,83-4,16 (м, 4H) 9,68 (уш.с, 3H).

Соединение 41. 2-Метил-N-[3-(трифторметил) фенил]-5-[[3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид

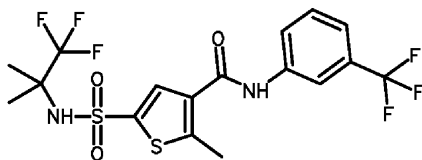


Раствор 5-метил-4-[[3-(трифторметил)фенил]карбомойл]тиофен-2-сульфонилхлорида (800 мг, 2,08 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин с применением молекулярных сит 5 Å. Раствор 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амин (420 мг) также обрабатывали с применением молекулярных сит таким же образом. Обе суспензии затем объединяли и нагревали 24 ч при 80°C. Смесь отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Gemini C18 150×25 мм×10 мкл. А: основная вода, В: MeCN . Скорость потока (мл/мин) 25). Фракции, содержащие продукт, собирали и органический растворитель выпаривали. Водный слой лиофилизировали с получением соединения 41 (рацемическое, 24,1 мг).

Способ F; Rt: 4,59 мин; масса/заряд: 503,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Точная масса: 502,1.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 10,45 (с, 1H), 9,14 (уш.с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,10 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,95 (д, J=10,3 Гц, 1H), 3,85 (м, J=4,5, 8,4 Гц, 1H), 3,61 (м, J=7,6 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,45 (м, J=7,0 Гц, 1H), 2,30-2,20 (м, 1H).

Соединение 42. 2-Метил-5-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)сульфамоил]-N-[3-(трифторметил)фенил]тиофен-3-карбоксамид

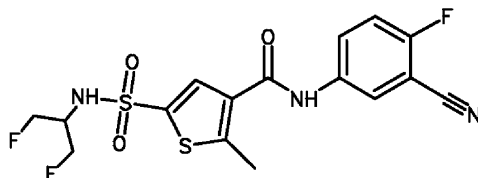


Соединение 42 (23,4 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 41, с использованием только 300 мг 5-метил-4-[[3-(трифторметил)фенил]карбомойл]тиофен-2-сульфонилхлорида и 2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этиламина (120 мг, 0,94 ммоль) вместо 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амин. Очистка с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: ASB C18 150×25 мм. А: вода с HCl , В: MeCN . Скорость потока (мл/мин) 25).

Способ D; Rt: 4,54 мин; масса/заряд: 475,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Точная масса: 474,1.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 10,48 (с, 1H), 8,74 (уш.с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 1,39 (с, 6H).

Соединение 43. N-(3-циано-4-фторфенил)-5-[[2-фтор-1-(фторметил)этил]сульфамоил]-2-метилтиофен-3-карбоксамид



5-Хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-хлористый карбонил (2 г, 7,72 ммоль) растворяли в толуоле (75 мл) и доводили до температуры возврата флегмы. 5-Амино-2-фторбензонитрил (1,2 г, 6,41 ммоль) добавляли частями через 2 мин. После добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного порошка (2,1 г), который применяли как есть. 4-((3-циано-4-фторфенил)карбомойл)-5-метилтиофен-2-сульфонилхлорид (500 мг, 1,39 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл). Добавляли 1,3-дифтор-2-пропиламина гидрохлорид (205 мг, 1,56 ммоль) и триэтиламин (350 мг, 3,46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду и отделенный органический слой промывали водой, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением масла. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH_3CN в H_2O (0,1% FA) от 20 до 60%, объем/объем). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением соединения 43 (133 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Способ Е; Rt: 5,23 мин; масса/заряд: 418,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Точная масса: 417,0.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 10,48 (с, 1H), 8,69 (уш.с, 1H), 8,23 (дд, J=2,8, 5,8 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,03-7,99 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,48 (дд, J=1,0, 5,3 Гц, 2H), 4,36 (дд, J=1,0, 5,3 Гц, 2H), 3,84-3,68 (м, 1H), 2,72 (с, 3H).

Синтез 5-амино-2-фтор-3-метилбензонитрила.

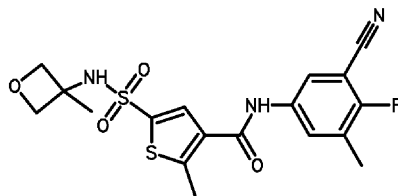
2-Фтор-3-метилбензонитрил (18 г, 133 ммоль) добавляли к раствору нитрата калия (13,5 г, 133 ммоль) в серной кислоте (250 мл), охлажденному при 0°C, при этом смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 40 мин.

Реакционную смесь выливали в ледяную воду и бледно-желтый осадок отфильтровывали и высушивали в вакуумной печи с получением неочищенного 2-фтор-3-метил-5-нитробензонитрила (18 г). Неочищенный 2-фтор-3-метил-5-нитробензонитрил (18 г) перемешивали в MeOH (210 мл) и воде (70 мл). Добавляли порошок Fe (16,7 г) и HCl (36 мл, 5 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через целит и после удаления органического растворителя смесь регулировали до pH 9 насыщенным раствором карбоната натрия, и экстрагировали CH_2Cl_2 дважды. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и выпаривали досуха с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 5-амино-2-фтор-3-метилбензонитрила (5,1 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Синтез 4-[(3-циано-4-фтор-5-метил-фенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида.

5-Хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-хлористый карбонил (260 мг, 1 ммоль) растворяли в толуоле (5 мл) и доводили до температуры возврата флегмы. Добавляли 5-амино-2-фтор-3-метил-бензонитрил (150 мг, 1 ммоль). После добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного порошка (400 мг), который применяли как есть.

Соединение 44. N-(3-циано-4-фтор-5-метил-фенил)-2-метил-5-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]тиофен-3-карбоксамид



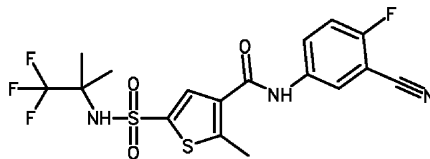
4-[(3-Циано-4-фтор-5-метил-фенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорид (175 мг, 0,47 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл). Добавляли 3-метилоксетан-3-амин (52 мг, 0,6 ммоль) и триэтиламин (80 мг, 0,79 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду и отделенный органический слой промывали водой, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением масла. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH_3CN в H_2O (0,1% FA) от 20 до 60%, объем/объем). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением соединения 44 (56,8 мг) в виде белого твердого вещества.

Способ G; Rt: 4,63 мин; масса/заряд: 441,1 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺. Точная масса: 423,1.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 10,37 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,04-7,88 (м, 3H), 4,61 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,19 (д, J=6,5 Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,30 (д, J=2,0 Гц, 3H), 1,55 (с, 3H).

Соединение 45. N-(3-циано-4-фтор-фенил)-2-метил-5-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)сульфа-

моил]тиофен-3-карбоксамид



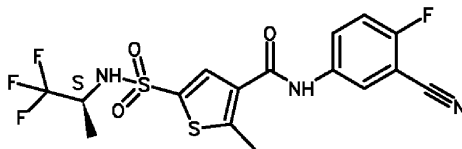
5-Хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-хлористый карбонил (1,5 г, 5,79 ммоль) растворяли в толуоле (30 мл) и доводили до температуры возврата флегмы. 5-Амино-2-фторбензонитрил (790 мг, 5,8 ммоль), растворенный в толуоле, добавляли по каплям через 10 мин. После добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного порошка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием петролейный эфир:EtOAc 10:1 в качестве элюента с получением 4-[3-циано-4-фтор-фенил]карбомоил]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида (1,2 г).

Соединение 45 (28,9 мг) дополнительно получали подобно тому, как описано для соединения 41, с использованием 100 мг 4-[(3-циано-4-фтор-фенил)карбомоил]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида вместо 5-метил-4-[[3-(трифторметил)фенил]карбомоил]тиофен-2-сульфонилхлорида и 2,2,2-трифтор-1,1-диметиламина (40 мг, 0,31 ммоль) вместо 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амина. Очистка с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: ASB C18 150×25 мм. А: вода с HCl, В: MeCN. Скорость потока (мл/мин) 25).

Способ Е; Rt: 5,75 мин; масса/заряд: 450,2 (M+H)⁺. Точная масса: 449,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 10,53 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,23 (дд, J=2,5, 5,8 Гц, 1H), 8,05-7,98 (м, 2H), 7,54 (т, J=9,2 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,38 (с, 6H).

Соединение 46. N-(3-циано-4-фторфенил)-2-метил-5-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид



Соединение 46 (422,7 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 36, начиная с 4-[(3-циано-4-фторфенил)карбомоил]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида (500 мг, 1,39 ммоль) и с использованием (S)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (473 мг, 4,18 ммоль) вместо (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина. Полученный фильтрат выпаривали досуха и остаток кристаллизовали из CH₂Cl₂, растирали с диизопропиловым эфиром и высушивали с получением соединения 46 в виде белого порошка.

Способ В; Rt: 1,03 мин; масса/заряд: 434 (M-H)⁺. Точная масса: 435,0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,09 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,73 (с, 3H), 4,01-4,13 (м, 1H), 7,55 (т, J=9, 1 Гц, 1H), 8,01 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 8,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,46 (с, 1H).

Синтез 4-[(3,4-дифторфенил)карбомоил]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида.

5-Хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-хлористый карбонил (5 г, 19,3 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл) и доводили до температуры возврата флегмы. 3,4-Дифторанилин (2,5 г, 19,4 ммоль), растворенный в толуоле (1 мл), добавляли по каплям в течение 1 мин. После добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 4-[(3,4-дифторфенил)карбомоил]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида в виде неочищенного порошка (6 г), который применяли как есть.

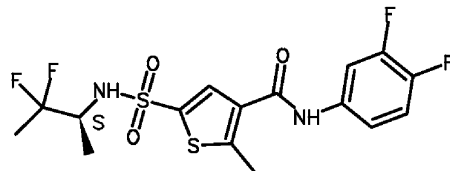
Синтез (2S)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида.

(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановую кислоту (39 г, 206 ммоль), N,O-диметил-гидроксиламина гидрохлорид (24 г, 246 ммоль), HATU (117 г, 308 ммоль) и N,N-диизопропилэтанамин (66,3 г, 513 ммоль) растворяли в DMF (500 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (500 мл) и образованный осадок отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали водой (1 л) и высушивали с получением трет-бутил N-[(1S)-2-[метокси(метил)амино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамата (36 г) в виде белого порошка. трет-Бутил N-[(1S)-2-[метокси(метил)амино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамат (35 г, 151 ммоль) растворяли в THF (500 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли метилмагния бромид (3,0М в диэтиловом эфире, 140 мл) и реакционную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и выпаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением трет-бутил N-[(1S)-1-метил-2-оксопропил]карбамата (22 г) в виде белого порошка. К охлажденному (-78°C) раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-метил-2-оксопропил]карбамата (12 г, 64,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) добавляли бис-(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (18,9 г, 117,5 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой промывали водой, высушивали над

Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-N-[(1S)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]карбамата (5,8 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. трет-Бутил-N-[(1S)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]карбамат (5,8 г, 27,7 ммоль) растворяли в EtOAc (100 мл). Осуществляли барботирование HCl (газ) через раствор в течение 30 мин и затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением (2S)-3,3-дифторбутан-2-амин гидрохлорида (3,8 г).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 8,69 (уш.с, 3H), 3,76-3,63 (м, 1H), 1,72 (т, J=19,7 Гц, 3H), 1,28 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Соединение 47. 5-[(1S)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамойл]-N-(3,4-дифторфенил)-2-метил-тиофен-3-карбоксамид



К раствору (S)-3,3-дифторбутан-2-амин гидрохлорида (116,5 мг, 0,8 ммоль) и триэтиламина (304 мг, 3 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) добавляли по каплям раствор 4-[(3,4-дифторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида (250 мг, 0,71 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением соединения 47 (206 мг).

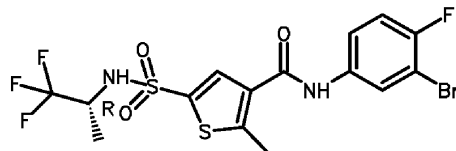
Способ F; Rt: 4,37 мин; масса/заряд: 425,0 (M+H)⁺. Точная масса: 424,1.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 10,35 (уш.с, 1H), 8,40 (уш.с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,92-7,86 (м, 1H), 7,52-7,37 (м, 2H), 3,68-3,52 (с, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,59 (т, J=19,2 Гц, 3H), 0,98 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Синтез 4-[(3-бром-4-фторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида.

5-Хлорсульфонил-2-метил-тиофен-3-хлористый карбонил (1,66 г, 6,41 ммоль) растворяли в толуоле (75 мл) и доводили до температуры возврата флегмы. 3-Бром-4-фторанилин (1,2 г, 6,41 ммоль) добавляли частями через 2 мин. После добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и образованный осадок отфильтровывали с получением 4-[(3-бром-4-фторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида в виде коричневого порошка (1,39 г).

Соединение 48. N-(3-бром-4-фторфенил)-2-метил-5-[[3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]тиофен-3-карбоксамид

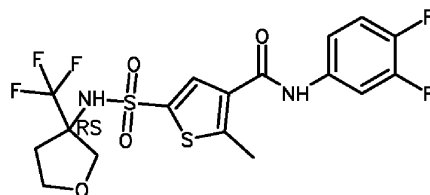


Соединение 48 (99,8 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 36, начиная с 4-[(3-бром-4-фторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида (250 мг, 0,61 ммоль) вместо 4-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида и перемешивали в течение ночи при 80°C.

Способ A; Rt: 2,06 мин; масса/заряд: 489 (M+H)⁺. Точная масса: 488,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,09 (д, J=6,8 Гц, 3H), 4,00-4,14 (м, 1H), 7,38 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,13 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 8,83 (д, J=8,6 Гц, 1H), 10,30 (с, 1H).

Соединение 49. N-(3,4-дифторфенил)-2-метил-5-[[3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]тиофен-3-карбоксамид

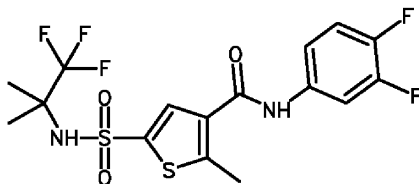


Соединение 49 (26,4 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 41, с использованием 800 мг 4-[(3,4-дифторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида вместо 5-метил-4-[[3-(трифторметил)фенил]карбомойл]тиофен-2-сульфонилхлорида и 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амин (460 мг). Очистка с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Gemini C18 150×25 мм×10 мкл. А: основная вода, В: MeCN. Скорость потока (мл/мин) 25).

Способ Е; Rt: 5,65 мин; масса/заряд: 471,2 (M+H)⁺. Точная масса: 470,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 10,35 (с, 1H), 9,14 (уш.с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (м, J=2,3, 7,6, 13,2 Гц, 1H), 7,50-7,38 (м, 2H), 4,09 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,95 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,85 (м, J=4,5, 8,5 Гц, 1H), 3,60 (м, J=7,8 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,45 (м, J=7,0 Гц, 1H), 2,25 (м, J=8,1, 13,9 Гц, 1H).

Соединение 50. N-(3,4-дифторфенил)-2-метил-5-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид

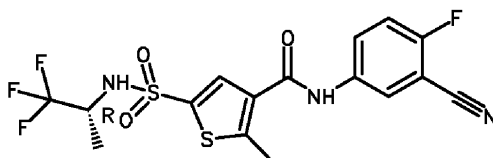


Соединение 50 (62,9 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 42, с использованием 4-[(3,4-дифторфенил)карбомоил]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида (250 мг, 0,71 ммоль) вместо 5-метил-4-[[3-(трифторметил)фенил]карбомоил]тиофен-2-сульфонилхлорида и 2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этиламина (100 мг, 0,79 ммоль).

Способ Е; Rt: 5,92 мин; масса/заряд: 443,2 (M+H)⁺. Точная масса: 442,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 10,35 (с, 1H), 8,75 (уш.с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,89 (дд, J=2,5, 7,5, 13,3 Гц, 1H), 7,52-7,33 (м, 2H), 2,76-2,66 (м, 3H), 1,38 (с, 6H).

Соединение 51. N-(3-циано-4-фторфенил)-2-метил-5-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид

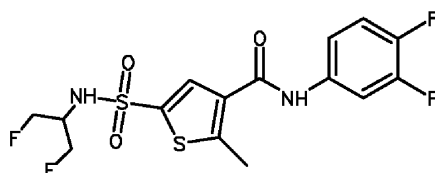


Соединение 51 (527,5 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 36, начиная с 4-[(3-циано-4-фторфенил)карбомоил]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида (500 мг, 1,39 ммоль) и с использованием (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (473 мг, 4,18 ммоль).

Способ В; Rt: 1,03 мин; масса/заряд: 434 (M-H)⁻. Точная масса: 435,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,10 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,74 (с, 3H), 4,07 (дкв., J=14,8, 7,4 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 8,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 10,46 (с, 1H).

Соединение 52. N-(3,4-дифторфенил)-5-[[2-фтор-1-(фторметил)этил]сульфамоил]-2-метил-тиофен-3-карбоксамид

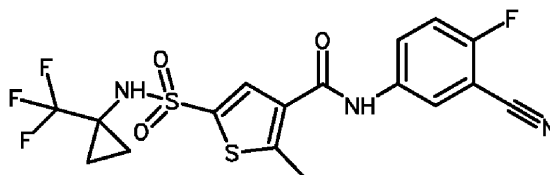


4-[(3,4-Дифторфенил)карбомоил]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорид (300 мг, 0,85 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл). Добавляли 1,3-дифтор-2-пропиламина гидрохлорид (124 мг, 0,94 ммоль) и триэтиламин (214 мг, 2,11 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду и отделенный органический слой промывали водой, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением масла. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH₃CN в H₂O (0,1% FA) от 20 до 60%, объем/объем). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением соединения 52 (97,1 мг) в виде белого твердого вещества.

Способ Е; Rt: 5,38 мин; масса/заряд: 411,1 (M+H)⁺. Точная масса: 410,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 10,35 (с, 1H), 8,67 (уш.с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,52-7,36 (м, 2H), 4,48 (д, J=4,5 Гц, 2H), 4,36 (д, J=4,5 Гц, 2H), 3,84-3,69 (м, 1H), 2,71 (с, 3H).

Соединение 53. N-(3-циано-4-фторфенил)-2-метил-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид



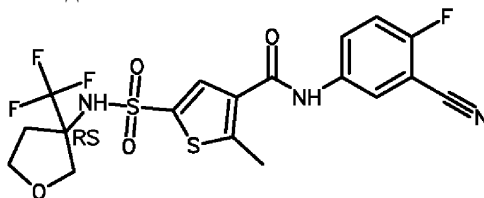
Соединение 53 (39,6 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 36, начиная с 4-[(3-

циано-4-фторфенил)карбомоил]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида (100 мг, 0,28 ммоль) и 1-трифторметил-1-циклопропиламина (105 мг, 0,84 ммоль) и дополнительно нагревали в течение 16 ч при 100°C.

Способ А; Rt: 1,90 мин; масса/заряд: 448 (M+H)⁺. Точная масса: 447,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,12-1,18 (м, 2H), 1,21-1,29 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,97-8,04 (м, 2H), 8,22 (дд, J=5, 9, 2,6 Гц, 1H), 9,42 (с, 1H), 10,46 (с, 1H).

Соединение 54. N-(3-циано-4-фторфенил)-2-метил-5-[[3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид



Соединение 54 (рацемическое, 46,5 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 41, с использованием 4-[(3-циано-4-фторфенил)карбомоил]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида (800 мг, 2,23 ммоль) и 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амина (460 мг). Очистка с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: YMC-pack ODS-AQ 150×20 мм×5 мкм. А: основная вода, В: MeCN. Скорость потока (мл/мин) 25).

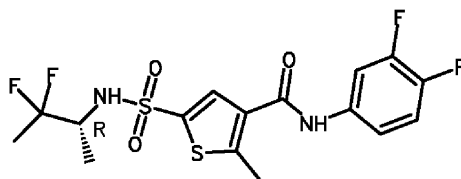
Способ G; Rt: 4,52 мин; масса/заряд: 495,0 (M+NH₄)⁺. Точная масса: 477,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 10,47 (с, 1H), 9,15 (уш.с, 1H), 8,22 (дд, J=2,5, 5,8 Гц, 1H), 8,07-7,97 (м, 2H), 7,55 (м, J=9,2 Гц, 1H), 4,09 (д, J=10,3 Гц, 1H), 3,95 (д, J=10,3 Гц, 1H), 3,85 (м, J=4,5, 8,3 Гц, 1H), 3,61 (м, J=7,5 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,47-2,43 (м, 1H), 2,29-2,19 (м, 1H).

Синтез (2R)-3,3-дифторбутан-2-амина.

(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановую кислоту (30 г, 159 ммоль), N,O-диметил-гидроксиламина гидрохлорид (17,5 г, 178 ммоль), HATU (74 г, 195 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (30 г, 232 ммоль) растворяли в DMF (300 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в CH₂Cl₂ (500 мл) и промывали соевым раствором (3×200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием петролейный эфир:EtOAc 2:1 в качестве элюента с получением трет-бутил N-[(1R)-2-[метокси(метил)амино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамата (28,9 г). трет-Бутил N-[(1R)-2-[метокси(метил)амино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамат растворяли в THF (300 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям метилмагния бромид 3,0M в диэтиловом эфире (85 мл, 255 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил N-[(1R)-1-метил-2-оксопропил]карбамата (18,9 г). К охлажденному (-78°C) раствору трет-бутил-N-[(1R)-1-метил-2-оксопропил]карбамата (10 г, 53,4 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) добавляли по каплям бис-(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (18,9 г, 117,5 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч при -78°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента петролейный эфир-петролейный эфир:EtOAc 1:1 с получением трет-бутил-N-[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]карбамата (6,77 г). трет-Бутил-N-[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]карбамат (6,77 г) растворяли в EtOAc (50 мл). HCl в EtOAc добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Образованный осадок отфильтровывали и высушивали в высоком вакууме с получением (2R)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида (3,5 г).

Соединение 55. 5-[[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-N-(3,4-дифторфенил)-2-метил-тиофен-3-карбоксамид



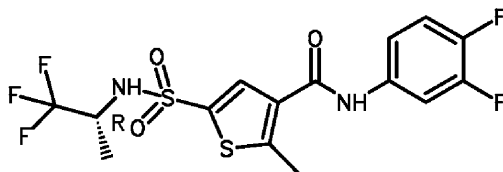
Соединение 55 (186 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 47, с использованием (2R)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида вместо (2S)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида и DIPEA вместо NEt₃. Неочищенное соединение очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: ADIKMA Diamonsil(2) C18, 150×25×5 мкм, скорость потока: 35 мл/мин, под-

вижная фаза А: очищенная вода (содержащая 0,5% HCl), подвижная фаза В: CH₃CN, градиент: 53-83% (% В) и сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: AD-250 ~30 мм, скорость потока: 60 мл/мин, подвижная фаза А: CO₂/EtOH (0,1% NH₃×H₂O) 30%).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,34 (уш.с, 1H), 8,44 (уш.с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,92-7,82 (м, 1H), 7,52-7,37 (м, 2H), 3,68-3,52 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,59 (т, J=19,0 Гц, 3H), 0,98 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Способ Н; Rt: 5,23 мин; масса/заряд: 425,0 (M+H)⁺. Точная масса: 424,1.

Соединение 56. N-(3,4-дифторфенил)-2-метил-5-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]тиофен-3-карбоксамид



Соединение 56 (39,6 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 36, начиная с 4-[(3,4-дифторфенил)карбомойл]-5-метил-тиофен-2-сульфонилхлорида (130 мг, 0,37 ммоль) вместо 4-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбомойл]-5-метилтиофен-2-сульфонилхлорида и (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (125 мг, 1,11 ммоль).

Способ В; Rt: 1,08 мин; масса/заряд: 427 (M-H)⁻. Точная масса: 428,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч./млн 1,09 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,02-4,13 (м, 1H), 7,38-7,51 (м, 2H), 7,88 (ддд, J=13,3, 7,5, 2,3 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,83 (уш.с, 1H), 10,34 (с, 1H).

Биологические примеры - активность соединений формулы (I) против HBV.

Активность против HBV измеряли с использованием стабильно трансфицированной клеточной линии HepG2.2.15. Описано, что эта клеточная линия секретирует относительно постоянные высокие уровни вирионных частиц HBV, которые, как было показано, вызывают как острую, так и хроническую инфекцию и заболевание у шимпанзе.

Для анализа в отношении противовирусной активности клетки обрабатывали дважды в течение трех дней с помощью серийно разведенного соединения в 96-луночных планшетах в двух повторностях. После 6 дней лечения противовирусную активность определяли путем количественного подсчета очищенной ДНК HBV из секретированных вирионов с применением ПЦР в режиме реального времени, HBV-специфического набора праймеров и зонда.

Активность в отношении HBV также измеряли с использованием клеточной линии HepG2.117, стабильно индуцибельно продуцирующей HBV клеточной линии, которая реплицирует HBV в отсутствие доксициклина (система Tet-off). Для анализа в отношении противовирусной активности индуцировали репликацию HBV с последующей обработкой с помощью серийно разведенного соединения в 96-луночных планшетах в двух повторностях. После 3 дней обработки противовирусную активность определяли путем количественного подсчета внутриклеточной ДНК HBV с использованием ПЦР в реальном времени, HBV-специфического набора праймеров и зонда.

Цитотоксичность соединения тестировали с применением клеток HepG2, инкубированных в течение 4 дней в присутствии соединений. Жизнеспособность клеток оценивали с применением анализа с резазурином. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

№ соед.	HepG2 2,15 EC50 (мкМ)	HepG2 117 EC50 (мкМ)	HepG2 4 дня CC50 (мкМ)
1	0,17	0,32	>25
2	0,81	1,9	>25

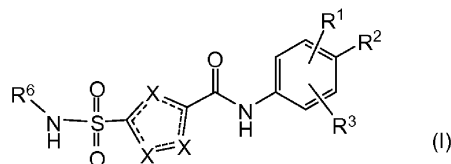
035500

3	0,21	0,34	>25
4	0,57	0,56	>25
5	1,67	1,18	>25
6	0,58	0,68	>25
7	0,17	0,16	>25
8	0,10	0,16	>25
9	0,79	1,1	>25
10	0,43	0,56	>25
11	0,19	0,31	>25
12	0,16	0,19	>25
13	1,7	0,94	>25
14	0,63	0,13	>25
15	0,027	0,16	>25
16	0,054	0,048	>25
16a	0,075	0,087	>25
16b	0,028	0,026	>25
17	0,12	0,13	11,7
18	0,065	0,082	14,6
19	0,063	0,10	>25
20	0,17	0,11	15,9
21	0,32	>1	10,5
22	0,25	0,23	>25
23	0,11	0,032	18,1
24	0,12	0,15	>25
25	0,053	0,058	>25
26	0,17	0,051	11,5
27	0,13	0,090	12,2
28	0,034	0,041	>25
29	0,12	0,12	13,2
30	>1	0,79	>25
31	0,52	0,17	>25
32	0,22	0,30	>25
33	0,14	0,13	>25
34	0,10	0,13	17,7

35	0,06	0,04	>25
36	0,14	0,16	7,1
37	0,16	0,22	8,2
38	0,04	0,08	14,4
39	0,07	0,06	>25
40		0,50	>25
41	0,55	>1	>25
42	0,53	>1	16,9
43	0,33	0,67	>25
44	0,82	0,45	>25
45	0,28	0,42	>25
46	0,40	0,42	>25
47	0,16	0,34	14,3
48	0,16	0,28	7,73
49	0,29	0,27	>25
50	0,14	0,19	>25
51	0,25	0,17	>25
52	0,17	0,17	>25
53	0,12	0,14	13,7
54	0,18	0,10	>25
55	0,032	0,09	14,6
56	0,13	0,07	14,9

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

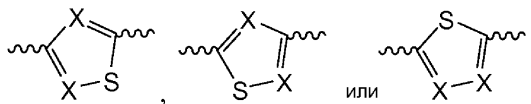
1. Соединение формулы (I)



или его стереоизомер, где



представляет собой



X представляет собой CR⁴;

R² представляет собой фтор или водород;

R¹ и R³, каждый независимо, представляет собой водород, фтор, хлор, бром, CHF₂, CH₂F, CF₃, CN или метил, где по меньшей мере один из R¹ и R³ не представляет собой водород, и R¹ и R³ не представляют собой ортометил или ортохлор;

один R⁴ представляет собой водород, и другой R⁴ представляет собой водород, галоген, C₁-C₃-алкил, циклопропил, CHF₂, CH₂F или CF₃;

R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₃алкил-R⁷ и 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C₁-C₆алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из фтора, OH, CF₃ и C₁-C₄алкила;

R⁷ представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N или C(=O)-R⁸;

R⁸ представляет собой C₁-C₃алкокси или -NH₂;

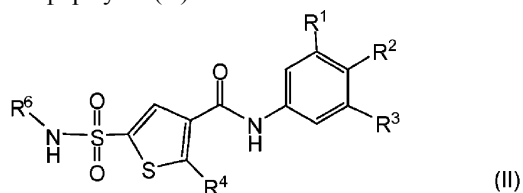
где если R¹ представляет собой метил, R² представляет собой фтор и R³ представляет собой водо-

род, то R⁶ не является метилом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой фтор или метил.

3. Соединение по п.1 или 2 формулы (II)



где R⁴ представляет собой водород, галоген, C₁-C₃алкил, циклопропил, CHF₂, CH₂F или CF₃.

4. Соединение по пп.1-3, где по меньшей мере 2 из R¹, R² и R³ представляют собой фтор.

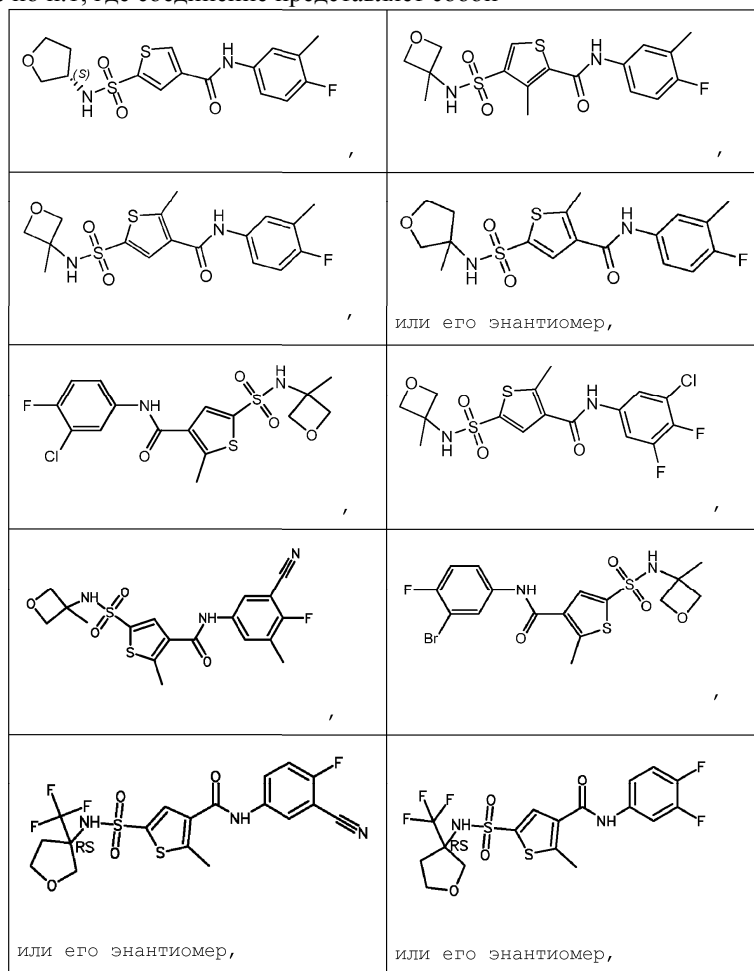
5. Соединение по пп.1-4, где R¹ представляет собой метил и R² представляет собой фтор.

6. Соединение по пп.1-5, где R⁶ содержит 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода.

7. Соединение по пп.1-6, где R⁶ представляет собой 4- или 5-членное насыщенное кольцо, содержащее один атом кислорода.

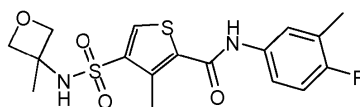
8. Соединение по любому из пп.1-5, где R⁶ представляет собой разветвленный C₃-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора.

9. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



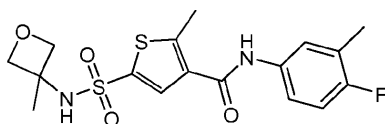
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



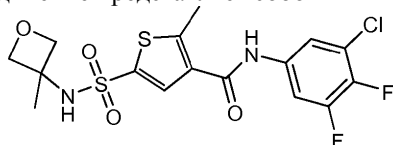
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



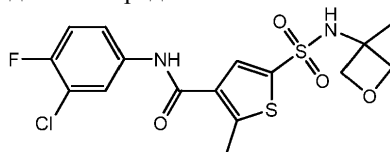
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



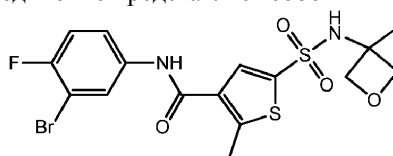
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



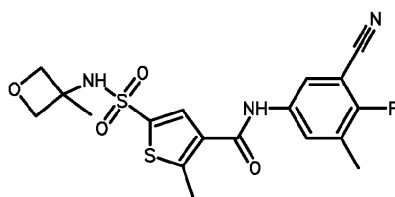
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Применение соединения по любому из пп.1-15 в качестве лекарственного средства для предупреждения или лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита В (HBV).

17. Применение соединения по любому из пп.1-15 для предупреждения или лечения у млекопитающего инфекции, вызываемой HBV.

18. Фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения инфекции, вызываемой HBV, содержащая соединение по любому из пп.1-15 и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Продукт, содержащий (а) соединение формулы (I) по любому из пп.1-15 и (б) другой ингибитор HBV в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении инфекций HBV.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2