(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992054 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.04

(22) Дата подачи заявки
2018.03.01

(51) Int. Cl. ***C07D 417/04*** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)

(54) ЦИКЛИЧЕСКИЕ СУЛЬФАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

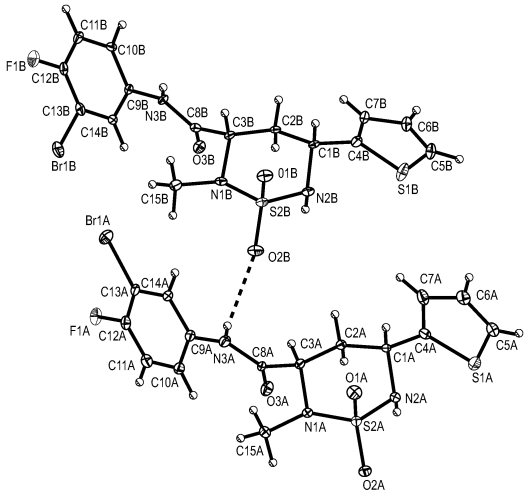
(31) **62/465,986; 62/529,874; 62/549,728**
(32) **2017.03.02; 2017.07.07; 2017.08.24**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/020515**
(87) **WO 2018/160878 2018.09.07**

(71) Заявитель:
АССЕМБЛИ БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Тернер Уилльям У., мл., Ли Лепин, Хайдар Симон Николас, Берс Марк Г., Рай Рупа, Фрэнсис Самсон, Арнольд Ли Дэниэл (US)

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

(57) В настоящем изобретении предложены частично циклические сульфамидные соединения и их фармацевтические композиции, полезные в качестве модуляторов кор-белка вируса гепатита B (HBV), и способы лечения гепатита B.



201992054 A1

201992054 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–558770EA/045

ЦИКЛИЧЕСКИЕ СУЛЬФАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущества предварительной заявки на патент США 62/465986, поданной 2 марта 2017 года, предварительной заявки на патент США 62/529,874, поданной 7 июля 2017 года, и предварительной заявки на патент США 62/549,728, поданной 24 августа 2017 года, каждая из которых полностью включена посредством отсылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Вирус гепатита B (HBV) вызывает вирусный гепатит, который впоследствии может приводить к хроническому заболеванию печени и повышать риск цирроза печени и рака печени (гепатоцеллюлярной карциномы). Во всем мире приблизительно 2 миллиарда человек были инфицированы HBV, приблизительно 360 миллионов человек инфицированы хронически, при этом ежегодно инфекция HBV вызывает больше полумиллиона смертельных случаев. HBV может передаваться с физиологическими жидкостями: от матери ребенку, при половых актах и с препаратами крови. Дети, рожденные HBV–положительным матерями, также могут быть инфицированы, если не были привиты при рождении.

Вирион вируса гепатита состоит из липидной оболочки, в которую встроены молекулы поверхностного белка (HBsAg), который окружает вирусный кор. Кор состоит из белковой оболочки или капсида, собранного из 120 димеров кор–белка (Cp), который, в свою очередь, содержит вирусный геном в виде релаксированной кольцевой ДНК (ркДНК), а также вирусные и хозяйские белки. В инфицированной клетке геном присутствует в виде ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) в ядре клетки–хозяина. кзкДНК является матрицей для вирусных РНК и, следовательно, вирусных белков. В цитоплазме Cp собирается вокруг комплекса полноразмерной вирусной РНК (так называемой прегеномной РНК или пгРНК и вирусной полимеразы (P). После сборки, P обратно транскрибирует пгРНК в ркДНК внутри капсида, формируя ДНК–наполненный вирусный кор.

В настоящее время хронический HBV лечат в основном аналогами нуклеотидов (например, энтекавиром), которые подавляют вирус, пока пациент продолжает лечение, но не устраняют инфекцию даже после многолетнего лечения. Как только пациент начинает принимать аналоги нуклеотидов, большинство из них должны продолжать принимать их или подвергнуться риску возможного развития угрожающего жизни иммунного ответа из–за вирусной отдачи. Кроме того, нуклеотидная терапия может приводить к возникновению резистентности к противовирусным средствам.

Единственной одобренной FDA альтернативой нуклеотидным аналогам является лечение интерфероном α или пэгилированным интерфероном α. К сожалению, частота

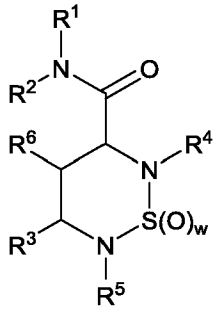
нежелательных явлений и профиль интерферона α могут приводить к плохой переносимости, и многие пациенты могут прервать лечение. Кроме того, лишь небольшой процент пациентов считается подходящим для терапии интерфероном, поскольку только небольшая часть пациентов может иметь устойчивый клинический ответ на курс терапии интерфероном. В результате терапию на основе интерферона используют только у небольшого процента всех пациентов с диагнозом, которые выбирают лечение.

Таким образом, современные методы лечения HBV могут варьировать от паллиативного лечения до наблюдения в динамике. Аналоги нуклеотидов подавляют продукцию вируса, устраняя симптомы, но не воздействуют на саму инфекцию. Интерферон α имеет серьезные побочные эффекты и меньшую переносимость среди пациентов и эффективен в качестве конечной стратегии лечения лишь у небольшой группы пациентов. Сохраняется очевидная потребность в более эффективных методах лечения инфекций HBV.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении частично представлены циклические сульфамидные соединения и их фармацевтические композиции, которые могут применяться для модуляции кор–белка HBV, и способы лечения инфекций HBV.

В одном аспекте изобретения предложены соединения Формулы I:



Формула I

или их фармацевтически приемлемая соль, где переменные описаны в подробном описании.

В другом аспекте изобретения предложены фармацевтические композиции, включающие соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения инфекции HBV у нуждающегося в этом субъекта, включающий: введение субъекту эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения инфекции HBV у нуждающегося в этом субъекта, включающий: введение субъекту фармацевтической композиции, включающей соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

ФИГУРА 1 представляет собой кристаллическую структуру HBV–CSU–016–ISO–I, как описано в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Признаки и другие детали изобретения будут описаны ниже более подробно. Перед последующим описанием настоящего изобретения здесь собраны некоторые термины, используемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения. Эти определения следует читать в соответствии с остальными частями настоящего описания и как понятно специалисту в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно известно специалистам в данной области.

Определения

"Лечение" включает любой эффект, например уменьшение, снижение, модуляцию или устранение, который приводит к улучшению состояния, облегчению заболевания, нарушения и т.п.

Термин "алкенил" при использовании в настоящем документе относится к ненасыщенному нормальному или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну углерод–углеродную двойную связь. Примеры алкенильных групп включают, без ограничения перечисленными, нормальную или разветвленную группу из 2–6 или 3–4 атомов углерода, именуемую в настоящем документе как C_{2-6}алкенил и C_{3-4}алкенил, соответственно. Примеры алкенильных групп включают, без ограничения перечисленными, винил, аллил, бутенил, пентенил и т.д.

Термин "алкокси" при использовании в настоящем документе относится к нормальной или разветвленной алкильной группе, присоединенной к кислороду (алкил–O–). Примеры алкоксигрупп включают, без ограничения перечисленными, алкоксигруппы из 1–6 или 2–6 атомов углерода, именуемые в настоящем документе как C_{1-6}алкокси и C_{2-6}алкокси, соответственно. Примеры алкоксигрупп включают, без ограничения перечисленными, метокси, этокси, изопропокси и т.д.

Термин "алкоксиалкил" при использовании в настоящем документе относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой. Примеры включают, без ограничения перечисленными, $CH_3CH_2OCH_2$–, $CH_3OCH_2CH_2$– и CH_3OCH_2–.

Термин "алкил" при использовании в настоящем документе относится к насыщенному нормальному или разветвленному углеводороду. Примеры алкильных групп включают, без ограничения перечисленными, нормальные или разветвленные углеводороды из 1–6, 1–4 или 1–3 атомов углерода, именуемые в настоящем документе как C_{1-6}алкил, C_{1-4}алкил и C_{1-3}алкил, соответственно. Примеры алкильных групп включают, без ограничения перечисленными, метил, этил, пропил, изопропил, 2–метил–1–бутил, 3–метил–2–бутил, 2–метил–1–пентил, 3–метил–1–пентил, 4–метил–1–пентил, 2–метил–2–пентил, 3–метил–2–пентил, 4–метил–2–пентил, 2,2–диметил–1–бутил, 3,3–диметил–1–бутил, 2–этил–1–бутил, бутил, изобутил, т–бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил и т.д.

Термин "алкинил" при использовании в настоящем документе относится к ненасыщенному нормальному или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей

мере одну углерод–углеродную тройную связь. Примеры алкинильных групп включают, без ограничения перечисленными, нормальные или разветвленные группы из 2–6 или 3–6 атомов углерода, именуемые в настоящем документе как C_{2-6}алкинил и C_{3-6}алкинил, соответственно. Примеры алкинильных групп включают, без ограничения перечисленными, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, метилпропинил и т.д.

Термин "карбонил" при использовании в настоящем документе относится к радикалу –C(O)–.

Термин "циано" при использовании в настоящем документе относится к радикалу –CN.

Термины "циклоалкил" или "карбоциклическая группа" при использовании в настоящем документе относятся к насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной группе, например, из 3–6 или 4–6 атомов углерода, именуемой в настоящем документе как C_{3-6}циклоалкил или C_{4-6}циклоалкил, соответственно. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения перечисленными, циклогексил, циклопентил, циклопентенил, циклобутил или циклопропил.

Термин "галоген" при использовании в настоящем документе относится к F, Cl, Br или I.

Термин "галогеналкил" при использовании в настоящем документе относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогена. Примеры включают, без ограничения перечисленными, $–CH_2F$, $–CHCl_2$, $–CF_3$, $–CH_2CF_3$, $–CF_2CH_3$, CCl_2CF_3 и $–CF_2CF_3$.

Термин "галогеналкокси" при использовании в настоящем документе относится к алкоксигруппе, замещенной одним или более атомами галогена. Примеры включают, без ограничения перечисленными $CF_3–O–$, $CF_3CH_2–O–$ и $CF_3CF_2–O–$.

Термины "гетероарил" или "гетероароматическая группа" при использовании в настоящем документе относятся к моноциклической ароматической 5–6–членной кольцевой системе или бициклической ароматической 8–12–членной кольцевой системе, содержащей один или более гетероатомов, например один–три гетероатома, таких как азот, кислород и сера. При возможности указанное гетероарильное кольцо может быть связано со смежным радикалом через углерод или азот. Примеры 5–6–членных моноциклических гетероарилов включают, без ограничения перечисленными: фуранил, тиофенил (также называемый тиенил), пирролил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, 1H–1,2,3–триазолил, 2H–1,2,3–триазолил, 1,2,4–триазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,3,5–триазинил, 1,2,4–триазинил, 1,2,3–триазинил, 1,2,4–оксадиазолил, 1,3,4–оксадиазолил, 1,2,5–оксадиазолил, 1,2,4–тиадиазолил, 1,3,4–тиадиазолил и 1,2,5–тиадиазолил. Примеры 8–12–членных бициклических гетероарилов включают, без ограничения перечисленными: бензофуранил, изобензофуранил, бензо[b]тиофенил, бензо[c]тиофенил, индолил, изоиндолил, бензо[d]изоксазолил, бензо[c]изоксазолил, бензо[d]оксазолил, бензо[d]изотиазолил, бензо[c]изотиазолил, бензо[d]тиазолил, индазолил, бензо[d]имидазолил,

бензо[d]имидазолил и бензо[d][1,2,3]триазолил.

Термины "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" известны в уровне техники и относятся к насыщенным или частично ненасыщенным 4–7–членным кольцевым структурам, кольцевые структуры которых включают один–три гетероатома, таких как азот, кислород и сера. При возможности гетероциклильные кольца могут быть связаны со смежным радикалом через углерод или азот. Примеры гетероциклильных групп включают, без ограничения перечисленными, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил или дигидрофуранил и т.д.

Термины "гидрокси" и "гидроксил" при использовании в настоящем документе относятся к радикалу –OH.

Термин "гидроксиалкил" при использовании в настоящем документе относится к алкильной группе, замещенной одной или более гидроксильными группами. Примеры включают, без ограничения перечисленными, $HOCH_2$–, $HOCH_2CH_2$– и $CH_3CH(OH)CH_2$–.

Термин "гидроксиалкокси" при использовании в настоящем документе относится к алкокси группе, замещенной одной или более гидроксильными группами. Примеры включают, без ограничения перечисленными, $HOCH_2$–O–, $HOCH_2CH_2$–O– и $CH_3CH(OH)CH_2$–O–.

Термин "R^aR^bN–C_{1-6}алкил–" при использовании в настоящем документе относится к алкильной группе, замещенной группой R^aR^bN–, как определено в настоящем документе. Примеры включают, без ограничения перечисленными, NH_2CH_2–, $NH(CH_3)CH_2$–, $N(CH_3)_2CH_2CH_2$– и $CH_3CH(NH_2)CH_2$–.

Термин "R^aR^bN–C_{1-6}алкокси" при использовании в настоящем документе относится к алкоксигруппе, замещенной одной или более группами R^aR^bN–, как определено в настоящем документе. Примеры включают, без ограничения перечисленными, NH_2CH_2–, $NH(CH_3)CH_2$–O–, $N(CH_3)_2CH_2CH_2$–O– и $CH_3CH(NH_2)CH_2$–O–.

Термин "оксо" при использовании в настоящем документе относится к радикалу =O.

"Фармацевтически приемлемый" включают соединения и композиции, которые не вызывают неблагоприятную, аллергическую или другую нежелательную реакцию при введении животному или человеку, в соответствующих случаях. При введении человеку препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты, как того требуют стандарты Центра исследования биопрепаратов FDA.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" при использовании в настоящем документе относится к любым возможным растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, изотоническим веществам и веществам, задерживающим абсорбцию, и т.п., которые совместимы с фармацевтическим введением. Применение таких сред и средств для фармацевтически активных веществ известно в уровне техники. Композиции также могут

содержать другие активные соединения, обеспечивающие вспомогательные, дополнительные или улучшенные терапевтические функции.

Термин "фармацевтическая композиция" при использовании в настоящем документе относится к композиции, включающей по меньшей мере одно соединение, раскрытое в настоящем документе, включенное в композицию вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

"Лицо", "пациент" или "субъект" используются попеременно и включают любое животное, в том числе млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей. Соединения или фармацевтические композиции настоящего изобретения могут вводить млекопитающему, такому как человек, но также могут вводить другим млекопитающим, таким как животному, нуждающемуся в ветеринарном лечении, например, домашним животным (например, собакам, кошкам и т.п.), сельскохозяйственным животным (например, коровам, овцам, свиньям, лошадям и т.п.) и лабораторным животным (например, крысам, мышам, морским свинкам и т.п.). Млекопитающее, подвергаемое лечению в способах настоящего изобретения, предпочтительно является млекопитающим, которому требуется лечение гепатита В. "Модуляция" включает антагонизм (например, ингибирование), агонизм, частичный антагонизм и/или частичный агонизм.

Термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" при использовании в настоящем документе относится к количеству рассматриваемого соединения, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы или животного (например, млекопитающего или человека), который требуется исследователю, ветеринару, врачу или другому медработнику. Соединения или фармацевтические композиции изобретения вводят в терапевтически эффективных количествах для лечения заболевания. В альтернативе терапевтически эффективное количество соединения является количеством, требуемым для достижения нужного терапевтического и/или профилактического эффекта.

Термин "фармацевтически приемлемая соль(и)" при использовании в настоящем документе относится к солям кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях, применяемых в композициях. Соединения, входящие в состав настоящих композиций, которые являются основными по своей природе, способны образовывать ряд солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые могут использоваться для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот таких основных соединений, являются кислотами, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислот, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включающие, без ограничения перечисленными, малат, оксалат, хлорид, бромид, иодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, гидрофосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат,

сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п–толуолсульфонат и памоат (т.е. 1,1'–метилен–бис–(2–гидрокси–3–нафтоат)). Соединения, входящие в состав настоящих композиций, которые являются кислотными по своей природе, способны образовывать соли оснований с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов, в частности соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа. Соединения, входящие в состав настоящих композиций, которые включают основную или кислотную группу, также могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами. Соединения согласно изобретению могут содержать как кислотные, так и основные группы; например, одну аминогруппу и одну карбоксильную группу. В таком случае соединение может существовать в виде соли присоединения кислоты, цвиттер–иона или соли основания.

Соединения согласно изобретению могут содержать один или более хиральных центров и, поэтому, существовать в виде стереоизомеров. Термин "стереоизомеры" при использовании в настоящем документе состоит из всех энантиомеров или диастереомеров. Эти соединения могут быть обозначены знаком "(+)" "(–)", "R" или "S", в зависимости от конфигурации заместителей вокруг стереогенного атома углерода, однако специалисту в данной области известно, что структура может неявно обозначать хиральный центр. Настоящее описание охватывает различные стереоизомеры этих соединений и их смеси. Смеси энантиомеров или диастереомеров могут быть обозначены "(±)" в номенклатуре, однако специалисту известно, что структура может неявно обозначать хиральный центр.

Соединения согласно изобретению могут содержать одну или более двойных связей и, таким образом, существовать в виде геометрических изомеров в результате определенного расположения заместителей вокруг углерод–углеродной двойной связи. Символ ═══ обозначает связь, которая может быть одинарной, двойной или тройной связью, как описано в настоящем документе. Заместители вокруг углерод–углеродной двойной связи обозначают как находящиеся в "Z" или "E" конфигурации, где термины "Z" и "E" используются в соответствии со стандартами ИЮПАК. Если не определено иное, структуры, изображающие двойные связи, охватывают как "E", так и "Z" изомеры. Заместители вокруг углерод–углеродной двойной связи в альтернативе могут быть указаны как "цис" или "транс", где "цис" обозначает заместители на одной стороне двойной связи, а "транс" обозначает заместители на противоположных сторонах двойной связи.

Соединения согласно изобретению могут содержать карбоциклическое или гетероциклическое кольцо и, таким образом, существовать в виде геометрических изомеров в результате определенного расположения заместителей вокруг кольца. Расположение заместителей вокруг карбоциклического или гетероциклического кольца обозначают как находящиеся в "Z" или "E" конфигурации, где термины "Z" и "E"

используются в соответствии со стандартами ИЮПАК. Если не определено иное, структуры, изображающие карбоциклические или гетероциклические кольца, охватывают как "Z", так и "E" изомеры. Заместители вокруг карбоциклических или гетероциклических колец также могут быть указаны как "цис" или "транс", где термин "цис" обозначает заместители на одной стороне плоскости кольца, а термин "транс" обозначает заместители на противоположных сторонах плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены как на одной, так и на противоположных сторонах плоскости кольца, обозначают "цис/транс".

Отдельные энантиомеры и диастереомеры соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены искусственно из доступных в продаже исходных соединений, которые содержат асимметричные или стереогенные центры, или при получении рацемических смесей с последующим применением способов разделения, известных средним специалистам в данной области. Примерами таких способов разделения являются: (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному агенту, разделение полученной смеси диастереомеров с помощью перекристаллизации или хроматографии и высвобождение оптически чистого продукта от вспомогательного агента, (2) образование соли с использованием оптически активного разделяющего агента, (3) прямое разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных колонках для жидкостной хроматографии или (4) кинетическое разделение с использованием стереоселективных химических или ферментативных реагентов. Рацемические смеси также могут быть разделены на составляющие их энантиомеры с помощью известных методов, таких как жидкостная хроматография с хиральной фазой или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Стереоселективные синтезы, химическая или ферментативная реакция, в которой один реагент образует неравную смесь стереоизомеров в ходе образования нового стереоцентра или в ходе превращения существовавшего ранее, известны в уровне техники. Стереоселективные синтезы охватывают как энантио–, так и диастереоселективные превращения, и могут включать применение хиральных вспомогательных агентов. Для ознакомления с примерами см. Carreira and Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley–VCH: Weinheim, 2009.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут существовать в сольватированной и несольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п., и предполагается, что настоящее описание охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. В одном варианте осуществления соединение является аморфным. В одном варианте осуществления соединение является одной полиморфной модификацией. В другом варианте осуществления соединение является смесью полиморфных модификаций. В другом варианте осуществления соединение находится в кристаллической форме.

Изобретение также охватывает изотопно–меченные соединения согласно изобретению, которые идентичны соединениям, описанным в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную

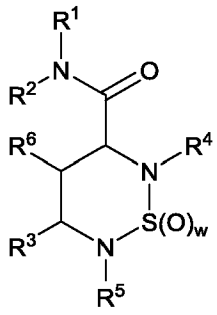
массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F и ^{36}Cl, соответственно. Например, в соединении согласно настоящему изобретению один или более атомов H могут быть заменены дейтерием.

Некоторые раскрытые изотопно–меченные соединения (например, соединения, меченные ^{3}H и ^{14}C) могут применяться в анализах распределения соединений и/или субстрата в ткани. Тритированные (т.е. ^{3}H) и изотопы углерода–14 (т.е. ^{14}C) являются особенно предпочтительными из–за легкости их получения и детектирования. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^{2}H), может давать некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличенным периодом полувыведения in vivo или сниженной требуемой дозой), и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. Изотопно–меченные соединения согласно настоящему изобретению, как правило, могут быть получены с помощью следующих методик, аналогичных описанным в примерах ниже, путем замены изотопно–меченного реагента реагентом без изотопной метки.

Термин "пролекарство" относится к соединениям, которые превращаются in vivo в раскрытое соединение или фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват соединения. Превращение может происходить по различным механизмам (например, при воздействии эстеразы, амидазы, фосфатазы, окислительного и/или восстановительно метаболизма) в различных областях (например, в просвете кишечника или при прохождении через кишечник, в крови или печени). Пролекарства известны в уровне техники (например, см. Rautio, Kumpulainen, et al, Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255). Например, если соединение согласно изобретению или фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват соединения содержат карбоксильную функциональную группу, пролекарство может включать сложный эфир, полученный при замене атома водорода кислотной группы такой группой, как ($C_{1–8}$)алкил, ($C_{2–12}$)алкилкарбонилоксиметил, 1–(алкилкарбонилокси)этил, содержащий от 4 до 9 атомов углерода, 1–метил–1–(алкилкарбонилокси)этил, содержащий от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, 1–(алкоксикарбонилокси)этил, содержащий от 4 до 7 атомов углерода, 1–метил–1–(алкоксикарбонилокси)этил, содержащий от 5 до 8 атомов углерода, N–(алкоксикарбонил)аминометил, содержащий от 3 до 9 атомов углерода, 1–(N–(алкоксикарбонил)амино)этил, содержащий от 4 до 10 атомов углерода, 3–фталидил, 4–кротонолактонил, гамма–бутиролактон–4–ил, ди–N, N–($C_{1–2}$)алкиламино($C_{2–3}$)алкил (такой как β–диметиламиноэтил), карбамоил–($C_{1–2}$)алкил, N, N–ди($C_{1–2}$)алкилкарбамоил–($C_{1–2}$)алкил и пиперидино–, пирролидино– или морфолино($C_{2–3}$)алкил.

I. Циклические сульфамидные соединения

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение Формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила и 5–6–членного моноциклического или 8–12–членного бициклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, где фенил, нафтил и гетероарил необязательно могут быть замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, галоген$C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$алкокси, галоген$C_{1–6}$алкокси, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1–6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1–6}$алкила, где q является 0, 1 или 2, где t является 1 или 2;

R^2 является водородом или $C_{1–6}$алкилом;

R^3 выбран из группы, состоящей из 5–6–членного моноциклического или 8–12–членного бициклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; фенила; $C_{1–6}$алкила; и $C_{3–6}$циклоалкила, где гетероарил, фенил, $C_{1–6}$алкил и $C_{3–6}$циклоалкил необязательно могут быть замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $C_{1–6}$галогеналкила, $C_{1–6}$алкокси, галоген$C_{1–6}$алкокси, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1–6}$алкила, –C(O)OH, $–C(O)O–C_{1–6}$алкила, $R^aR^bN–C_{1–4}$алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, триазолила, фенила, пиридила и пиримидинила, где тиенил, тиазолил, пиразолил, имидазолил, триазолил, фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, $C_{1–4}$алкила, галоген$C_{1–4}$алкила, гидрокси$C_{1–4}$алкила, $C_{1–4}$алкокси и $C_{1–4}$алкилсульфониламино, где q является 0, 1 или 2, где t является 1 или 2;

R^4 является водородом или $C_{1–6}$алкилом, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $C_{1–6}$галогеналкила, $C_{1–6}$алкокси, галоген$C_{1–6}$алкокси, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1–6}$алкила, формила, –C(O)OH, $–C(O)O–C_{1–6}$алкила, бензилокси, $C_{1–4}$алкоксифенила, пирролидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила и триазолила, где q является 0, 1 или 2, где t является 1 или 2;

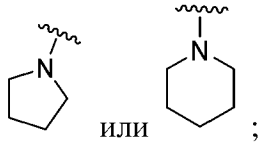
R^5 является водородом или $C_{1–6}$алкилом, который необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, –OH, $C_{1–6}$алкокси, $–NR^aR^b$ и

$R^aR^bN–C_{1–4}$алкила;

R^6 является водородом или $C_{1–6}$алкилом;

R^a и R^b независимо являются водородом или $C_{1–6}$алкилом; или

R^a и R^b могут быть объединены с азотом, к которому присоединены R^a и R^b, с образованием:



;

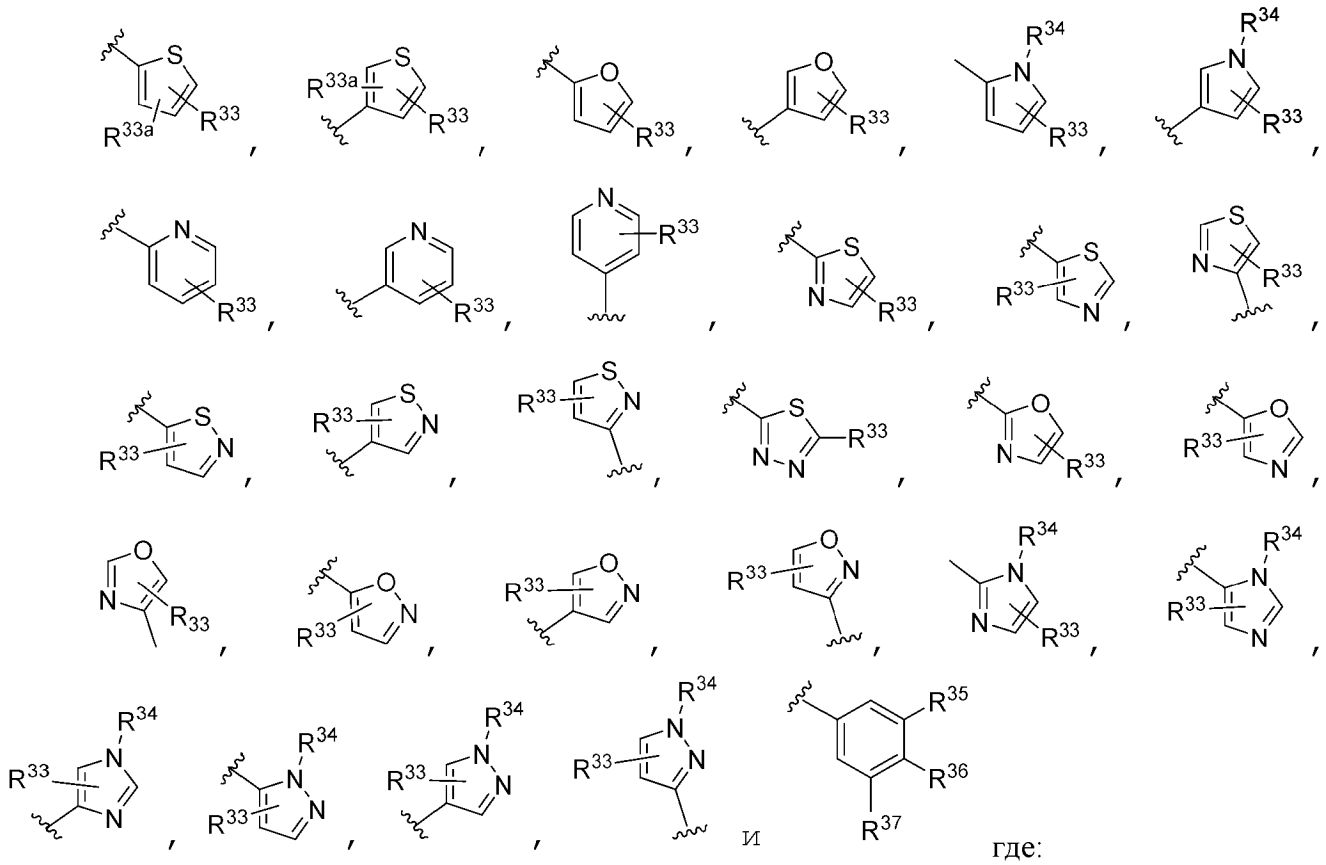
R^c является водородом или $C_{1–6}$алкилом; и

w является 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является 5–6–членным моноциклическим гетероарилом, имеющим один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –$S(O)_q$–$C_{1–6}$алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–$C_{1–6}$алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, галоген$C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$алкокси, галоген$C_{1–6}$алкокси, –$C(O)NR^aR^b$, –C(O)–$C_{1–6}$алкил, –C(O)OH, –C(O)O–$C_{1–6}$алкила, $R^aR^bN–C_{1–4}$алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, триазолила, фенила, пиридила и пиримидинила, где тиенил, тиазолил, пиразолил, имидазолил, триазолил, фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, $C_{1–4}$алкила, галоген$C_{1–4}$алкила, гидрокси$C_{1–4}$алкила, $C_{1–4}$алкокси и $C_{1–4}$алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является фуранилом, тиенилом, пиразолилом, изоксазолилом, тиазолилом, изотиазолилом или 1,3,4–тиадиазолилом, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, $C_{1–4}$алкила, галоген$C_{1–4}$алкила, $C_{1–4}$алкокси, $R^aR^bN–C_{1–4}$алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного $C_{1–4}$алкилом или гидрокси$C_{1–4}$алкилом, имидазолила, необязательно замещенного $C_{1–4}$алкилом, триазолила, необязательно замещенного $C_{1–4}$алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, $C_{1–4}$алкила, галоген$C_{1–4}$алкила, $C_{1–4}$алкокси и $C_{1–4}$алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из:



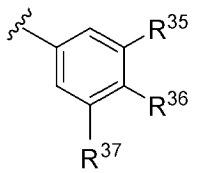
где:

R^{33} выбран из группы, состоящей из: водорода, галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, триазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино;

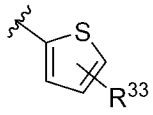
R^{33a} является водородом, галогеном или C_{1-4}алкилом;

R^{34} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4}алкила; и

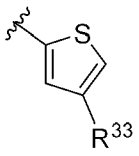
R^{35}, R^{36} и R^{37} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, циано, карбокси, карбамоила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, галогенC_{1-4}алкокси, карбоксиC_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкоксикарбонила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, и имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где R^{35}, R^{36} и R^{37} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, циано, карбокси, карбамоила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, галогенC_{1-4}алкокси, карбоксиC_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкоксикарбонила, тиенила, тиазолила, пиразолила,

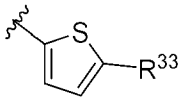
необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, и имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где R^{33} выбран из группы, состоящей из: водорода, галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом или гидроксиC_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

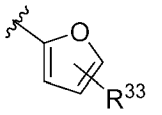
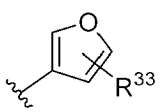
В некоторых вариантах осуществления R^3 является:

 , где R^{33} выбран из группы, состоящей из: водорода, галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом или гидроксиC_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является:

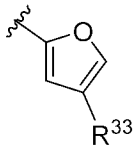
 , где R^{33} выбран из группы, состоящей из: водорода, галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом или гидроксиC_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является:

 или  , где: R^{33} выбран из группы, состоящей из: водорода,

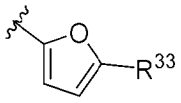
галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является:



где: R^{33} выбран из группы, состоящей из: водорода, галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является:



, где: R^{33} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления:

w является 2;

R^1 является фенилом, необязательно замещенным одним – тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-4}алкила и галогенC_{1-4}алкила;

R^2 является водородом;

R^3 является C_{1-4}алкилом, C_{3-6}циклоалкилом,

фуранилом, тиенилом, тиазолилом, пиразолилом, имидазолилом, изоксазолилом, тиазолилом, изотиазолилом или 1,3,4–тиадиазолилом, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей

из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила и гидроксиC_{1-4}алкила, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, триазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, бензила, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино,

фенилом или пиридинилом, каждый или которым необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, карбокси, карбамоила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, галогенC_{1-4}алкокси, карбоксиC_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, 1–метилпиразолила, C_{1-4}алкоксикарбонила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, и имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом;

R^4 является водородом, C_{2-6}алкенилом, C_{2-6}алкинилом, C_{1-4}алкилом, который необязательно замещен гидрокси, циано, C_{1-4}алкокси, галогенC_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкилсульфонилом, R^aR^bN–, формилом, карбокси, карбамоилом, бензилокси, C_{1-4}алкоксифенилом, пирролидинилом, морфолинилом, тетрагидрофуранилом или триазолилом;

R^5 является водородом, C_{1-4}алкилом, C_{1-4}алкокси или R^aR^bN–C_{1-4}алкилом;

R^6 является водородом; и

R^a и R^b независимо являются водородом или C_{1-4}алкилом.

В некоторых вариантах осуществления:

w является 2;

R^1 является фенилом, который необязательно замещен одним – тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-4}алкила и галогенC_{1-4}алкила;

R^2 является водородом;

R^3 является фуранилом, тиенилом или тиазолилом, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом или гидроксиC_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, бензила, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино,

фенилом или пиридинилом, каждый или которых необязательно замещен одним – тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, карбокси, карбамоила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, галогенC_{1-}

$_4$алкокси, карбоксиC_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкоксикарбонила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, и имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом;

R^4 является водородом, C_{2-6}алкенилом, C_{2-6}алкинилом, C_{1-4}алкилом, который необязательно замещен гидрокси, циано, C_{1-4}алкокси, галогенC_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкилсульфонилом, R^aR^bN–, карбокси, карбамоилом, бензилокси, формилом, C_{1-4}алкоксифенилом, пирролидинилом, морфолинилом, тетрагидрофуранилом или триазолилом;

R^5 является водородом, C_{1-4}алкилом, C_{1-4}алкокси или R^aR^bN–C_{1-4}алкилом;

R^6 является водородом; и

R^a и R^b независимо являются водородом или C_{1-4}алкилом.

В некоторых вариантах осуществления:

w является 2;

R^1 является фенилом, который необязательно замещен одним – тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-4}алкила и галогенC_{1-4}алкила;

R^2 является водородом;

R^3 является C_{1-4}алкилом, C_{3-6}циклоалкилом,

фуранилом, изоксазолилом, изотиазолилом, пиразолилом, пиридинилом или 1,3,4–тиадиазолилом, каждый из которых необязательно замещен галогеном, C_{1-4}алкилом или фенилом,

тиазолилом, необязательно замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, тиенила, тиазолила, пиразолила, 1–метилпиразолила, пиридинила, необязательно замещенного галогеном, и фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C_{1-4}алкокси,

тиенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, тиенила, пиримидинила, пиразолила, 1–метилпиразолила, бензила, пиридинила, необязательно замещенного галогеном или галогенC_{1-4}алкилом, и фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-4}алкокси, галогенC_{1-4}алкила и C_{1-4}алкилсульфониламино, или

фенила, необязательно замещенного одним – тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, гидрокси, циано, карбокси, карбамоила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, галогенC_{1-4}алкокси, карбоксиC_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, 1–метилпиразолила и C_{1-4}алкоксикарбонила;

R^4 является водородом, C_{2-6}алкенилом, C_{2-6}алкинилом, C_{1-4}алкилом, который необязательно замещен гидрокси, циано, C_{1-4}алкокси, галогенC_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкилсульфонилом, R^aR^bN–, карбокси, карбамоилом, бензилокси, формилом, C_{1-4}алкоксифенилом, пирролидинилом, морфолинилом, тетрагидрофуранилом или

триазолилом;

R^5 является водородом, C_{1-4}алкилом, C_{1-4}алкокси или $R^aR^bN–C_{1-4}$алкилом;

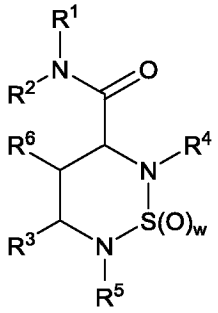
R^6 является водородом; и

R^a и R^b независимо являются водородом или C_{1-4}алкилом.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является C_{1-6}алкилом или C_{3-6}циклоалкилом, где C_{1-6}алкил или C_{3-6}циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1-6}$алкила, –C(O)OH, $–C(O)O–C_{1-6}$алкила, $R^aR^bN–C_{1-4}$алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, триазолила, фенила, пиридила и пиримидинила, где тиенил, тиазолил, пиразолил, имидазолил, триазолил, фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, гидроксиC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино, где q является 0, 1 или 2, и где t является 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является C_{1-6}алкилом или C_{3-6}циклоалкилом.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение Формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила и 5–6–членного моноциклического или 8–12–членного бициклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, где фенил, нафтил и гетероарил могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1-6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1-6}$алкила;

R^2 является водородом или C_{1-6}алкилом, который необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, –OH, C_{1-6}алкокси, $–NR^aR^b$ и $R^aR^bN–C_{1-6}$алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из 5–6–членного моноциклического или 8–12–членного бициклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; фенила; C_{1-6}алкила; и C_{3-6}циклоалкила, где гетероарил, фенил, C_{1-6}алкил и C_{3-6}циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1-6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1-6}$алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1-6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1-6}$алкила;

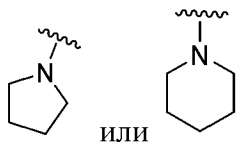
R^4 является водородом или C_{1-6}алкилом, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, галогенC_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1-6}$алкила, формила, –C(O)OH, $–C(O)O–C_{1-6}$алкила, бензилокси, C_{1-4}алкоксифенила, пирролидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила и триазолила;

R^5 является водородом или C_{1-6}алкилом, который необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, –OH, C_{1-6}алкокси, $–NR^aR^b$ и $R^aR^bN–C_{1-6}$алкила;

R^6 является водородом, галогеном, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формилом, азидо, силилом, силокси, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкилом, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкилом, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{1-6}алкилом, C_{2-6}алкенилом, C_{2-6}алкинилом, C_{3-6}циклоалкилом, галогенC_{1-6}алкилом, гидроксиC_{1-6}алкилом, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкилом–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкилом, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1-6}$алкилом, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1-6}$алкилом;

R^a и R^b независимо являются водородом или C_{1-6}алкилом; или

R^a и R^b могут быть объединены с азотом, к которому присоединены R^a и R^b, с образованием:



или ;

R^c является водородом или C_{1-6}алкилом;

в каждом случае q является 0, 1 или 2;

в каждом случае t является 1 или 2; и

w является 1 или 2;

при условии, что:

когда R^3 является тиофен–2–илом или фуран–2–илом, тиофен–2–ил или фуран–2–ил замещены по меньшей мере одним заместителем;

когда R^3 является пиразол–4–илом, пиразол–4–ил замещен по меньшей мере одним заместителем кроме C_{1-6}алкила; и

когда R^3 является фенилом, фенил замещен по меньшей мере одним заместителем кроме галогена и C_{1-6}алкокси.

В некоторых вариантах осуществления 5–6–членный моноциклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: фуранила, тиенила, пирролила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1H–1,2,3–триазолила, 2H–1,2,3–триазолила, 1,2,4–триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1,3,5–триазинила, 1,2,4–триазинила, 1,2,3–триазинила, 1,2,4–оксадиазолила, 1,3,4–оксадиазолила, 1,2,5–оксадиазолила, 1,2,4–тиадиазолила, 1,3,4–тиадиазолила и 1,2,5–тиадиазолила.

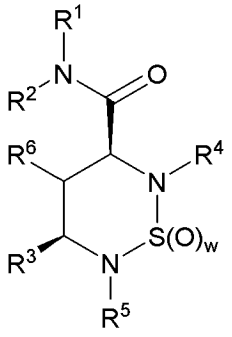
В некоторых вариантах осуществления 8–12–членный бициклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: бензофуранила, изобензофуранила, бензо[b]тиофенила, бензо[c]тиофенила, индолила, изоиндолила, бензо[d]изоксазолила, бензо[c]изоксазолила, бензо[d]оксазолила, бензо[d]изотиазолила, бензо[c]изотиазолила, бензо[d]тиазолила, индазолила, бензо[d]имидазолила, бензо[d]имидазолила и бензо[d][1,2,3]триазолила.

В некоторых вариантах осуществления 5–6–членный моноциклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: фуранила, тиенила, пирролила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1H–1,2,3–триазолила, 2H–1,2,3–триазолила, 1,2,4–триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1,3,5–триазинила, 1,2,4–триазинила, 1,2,3–триазинила, 1,2,4–оксадиазолила, 1,3,4–оксадиазолила, 1,2,5–оксадиазолила, 1,2,4–тиадиазолила, 1,3,4–тиадиазолила и 1,2,5–тиадиазолила; и

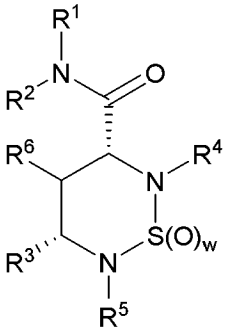
8–12–членный бициклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: бензофуранила, изобензофуранила, бензо[b]тиофенила, бензо[c]тиофенила, индолила, изоиндолила, бензо[d]изоксазолила, бензо[c]изоксазолила, бензо[d]оксазолила, бензо[d]изотиазолила, бензо[c]изотиазолила, бензо[d]тиазолила, индазолила, бензо[d]имидазолила, бензо[d]имидазолила и бензо[d][1,2,3]триазолила.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I является

соединением Формулы II или III:



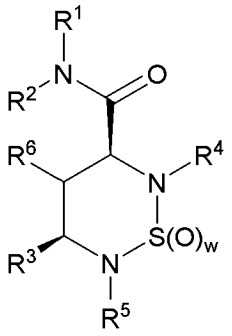
Формула II



Формула III

или его фармацевтически приемлемой солью.

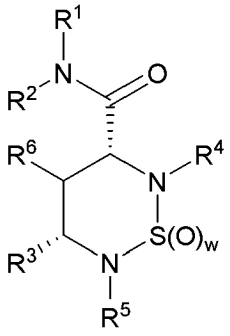
В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I является соединением Формулы II:



Формула II

или его фармацевтически приемлемой солью.

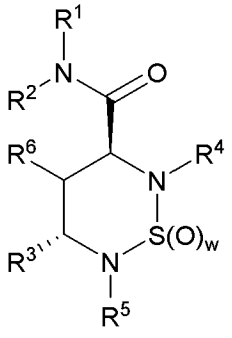
В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I является соединением Формулы III:



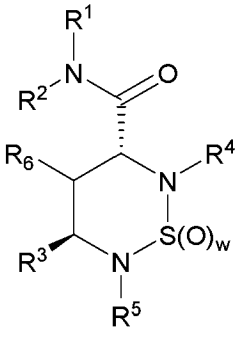
Формула III

или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I является соединением Формулы IV или V:



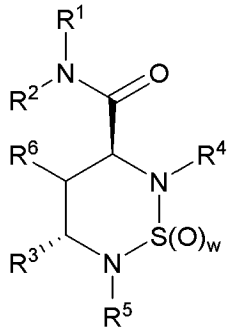
Формула IV



Формула V

или его фармацевтически приемлемой солью.

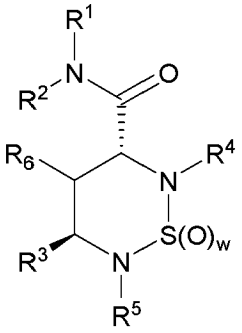
В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I является соединением Формулы IV:



Формула IV

или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I является соединением Формулы V:



Формула V

или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления w является 2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является 5–6–членным моноциклическим гетероарилом, имеющим один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $C_{3–6}$циклоалкила, галоген$C_{1–6}$алкила, гидрокси$C_{1–6}$алкила, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкила–, $C_{1–6}$алкокси, галоген$C_{1–6}$алкокси, гидрокси$C_{1–6}$алкокси–, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкокси–, $C_{1–6}$алкокси$C_{1–6}$алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1–6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1–6}$алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является 5–6–членным моноциклическим гетероарилом, имеющим один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $C_{3–6}$циклоалкила, галоген$C_{1–6}$алкила, гидрокси$C_{1–6}$алкила, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкила–, $C_{1–6}$алкокси, галоген$C_{1–6}$алкокси, гидрокси$C_{1–6}$алкокси–, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкокси–, $C_{1–6}$алкокси$C_{1–6}$алкила, –

$C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1–6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1–6}$алкила;

где 5–6–членный моноциклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: фуранила, тиенила, пирролила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1H–1,2,3–триазолила, 2H–1,2,3–триазолила, 1,2,4–триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1,3,5–триазинила, 1,2,4–триазинила, 1,2,3–триазинила, 1,2,4–оксадиазолила, 1,3,4–оксадиазолила, 1,2,5–оксадиазолила, 1,2,4–тиадиазолила, 1,3,4–тиадиазолила и 1,2,5–тиадиазолила.

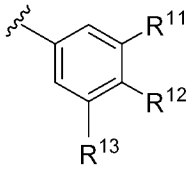
В некоторых вариантах осуществления R^1 является 8–12–членным бициклическим гетероарилом, имеющим один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $C_{3–6}$циклоалкила, галоген$C_{1–6}$алкила, гидрокси$C_{1–6}$алкила, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкила–, $C_{1–6}$алкокси, галоген$C_{1–6}$алкокси, гидрокси$C_{1–6}$алкокси–, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкокси–, $C_{1–6}$алкокси$C_{1–6}$алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1–6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1–6}$алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является 8–12–членным бициклическим гетероарилом, имеющим один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $C_{3–6}$циклоалкила, галоген$C_{1–6}$алкила, гидрокси$C_{1–6}$алкила, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкила–, $C_{1–6}$алкокси, галоген$C_{1–6}$алкокси, гидрокси$C_{1–6}$алкокси–, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкокси–, $C_{1–6}$алкокси$C_{1–6}$алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1–6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1–6}$алкила;

где 8–12–членный бициклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: бензофуранила, изобензофуранила, бензо[b]тиофенила, бензо[c]тиофенила, индолила, изоиндолила, бензо[d]изоксазолила, бензо[c]изоксазолила, бензо[d]оксазолила, бензо[d]изотиазолила, бензо[c]изотиазолила, бензо[d]тиазолила, индазолила, бензо[d]имидазолила, бензо[d]имидазолила и бензо[d][1,2,3]триазолила.

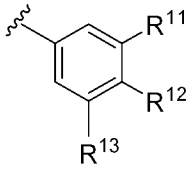
В некоторых вариантах осуществления R^1 является фенилом, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $C_{3–6}$циклоалкила, галоген$C_{1–6}$алкила, гидрокси$C_{1–6}$алкила, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкила–, $C_{1–6}$алкокси, галоген$C_{1–6}$алкокси, гидрокси$C_{1–6}$алкокси–, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкокси–, $C_{1–6}$алкокси$C_{1–6}$алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1–6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1–6}$алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является



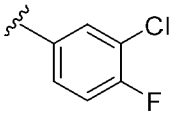
, где R^{11}, R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6}алкила и C_{1-6}галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является



, где R^{11}, R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из F, Cl и Br.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является



.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является пиридилом, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6}алкила и C_{1-6}галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления R^2 является водородом или C_{1-6}алкилом.

В некоторых вариантах осуществления R^2 является водородом или метилом.

В некоторых вариантах осуществления R^2 является водородом.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является 5–6–членным моноциклическим гетероарилом, имеющим один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –$C(O)NR^aR^b$, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкил, –$C(O)NR^aR^b$, –C(O)–C_{1-6}алкила, –

C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является 5–6–членным моноциклическим гетероарилом, имеющим один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила;

где 5–6–членный моноциклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: фуранила, тиенила, пирролила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1H–1,2,3–триазолила, 2H–1,2,3–триазолила, 1,2,4–триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1,3,5–триазинила, 1,2,4–триазинила, 1,2,3–триазинила, 1,2,4–оксадиазолила, 1,3,4–оксадиазолила, 1,2,5–оксадиазолила, 1,2,4–тиадиазолила, 1,3,4–тиадиазолила и 1,2,5–тиадиазолила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является 8–12–членным бициклическим гетероарилом, имеющим один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –

$S(O)_t–NR^aR^b$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1-6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1-6}$алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является 8–12–членным бициклическим гетероарилом, имеющим один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1-6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1-6}$алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1-6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1-6}$алкила;

где 5–6–членный моноциклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: фуранила, тиенила, пирролила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1H–1,2,3–триазолила, 2H–1,2,3–триазолила, 1,2,4–триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1,3,5–триазинила, 1,2,4–триазинила, 1,2,3–триазинила, 1,2,4–оксадиазолила, 1,3,4–оксадиазолила, 1,2,5–оксадиазолила, 1,2,4–тиадиазолила, 1,3,4–тиадиазолила и 1,2,5–тиадиазолила; и

8–12–членный бициклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: бензофуранила, изобензофуранила, бензо[b]тиофенила, бензо[c]тиофенила, индолила, изоиндолила, бензо[d]изоксазолила, бензо[c]изоксазолила, бензо[d]оксазолила, бензо[d]изотиазолила, бензо[c]изотиазолила, бензо[d]тиазолила, индазолила, бензо[d]имидазолила, бензо[d]имидазолила и бензо[d][1,2,3]триазолила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является фенилом, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-}

$_6$алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –S(O)$_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–S(O)$_t$–C_{1-6}алкила, –S(O)$_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является фенилом, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –S(O)$_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–S(O)$_t$–C_{1-6}алкила, –S(O)$_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –S(O)$_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–S(O)$_t$–C_{1-6}алкила, –S(O)$_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила;

где 5–6–членный моноциклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: фуранила, тиенила, пирролила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1H–1,2,3–триазолила, 2H–1,2,3–триазолила, 1,2,4–триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1,3,5–триазинила, 1,2,4–триазинила, 1,2,3–триазинила, 1,2,4–оксадиазолила, 1,3,4–оксадиазолила, 1,2,5–оксадиазолила, 1,2,4–тиадиазолила, 1,3,4–тиадиазолила и 1,2,5–тиадиазолила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является C_{3-6}циклоалкилом, необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –S(O)$_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–S(O)$_t$–C_{1-6}алкила, –S(O)$_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-}

$_6$алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиС$_{1-6}$алкил, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенС$_{1-6}$алкила, гидроксиС$_{1-6}$алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенС$_{1-6}$алкокси, гидроксиС$_{1-6}$алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиС$_{1-6}$алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является C_{3-6}циклоалкилом, необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенС$_{1-6}$алкила, гидроксиС$_{1-6}$алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенС$_{1-6}$алкокси, гидроксиС$_{1-6}$алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиС$_{1-6}$алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенС$_{1-6}$алкила, гидроксиС$_{1-6}$алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенС$_{1-6}$алкокси, гидроксиС$_{1-6}$алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиС$_{1-6}$алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила;

где 5–6–членный моноциклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: фуранила, тиенила, пирролила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1H–1,2,3–триазолила, 2H–1,2,3–триазолила, 1,2,4–триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1,3,5–триазинила, 1,2,4–триазинила, 1,2,3–триазинила, 1,2,4–оксадиазолила, 1,3,4–оксадиазолила, 1,2,5–оксадиазолила, 1,2,4–тиадиазолила, 1,3,4–тиадиазолила и 1,2,5–тиадиазолила.

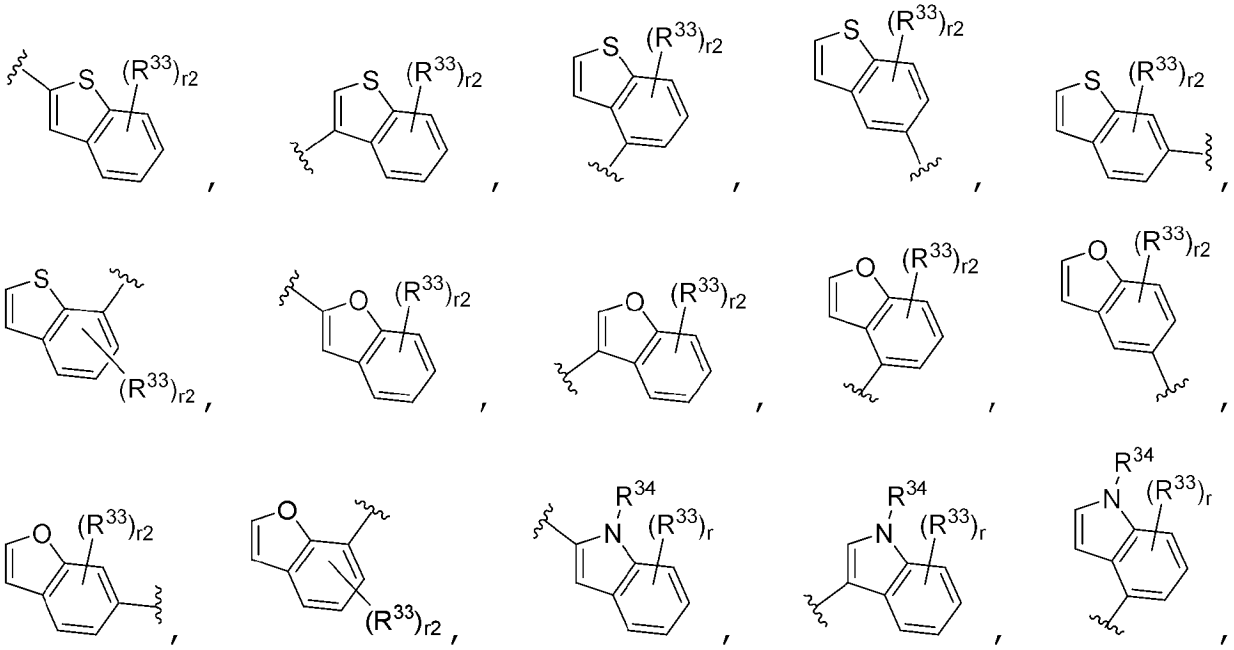
В некоторых вариантах осуществления R^3 является C_{1-6}алкилом, необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенС$_{1-6}$алкила, гидроксиС$_{1-6}$алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенС$_{1-6}$алкокси, гидроксиС$_{1-6}$алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиС$_{1-6}$алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-}

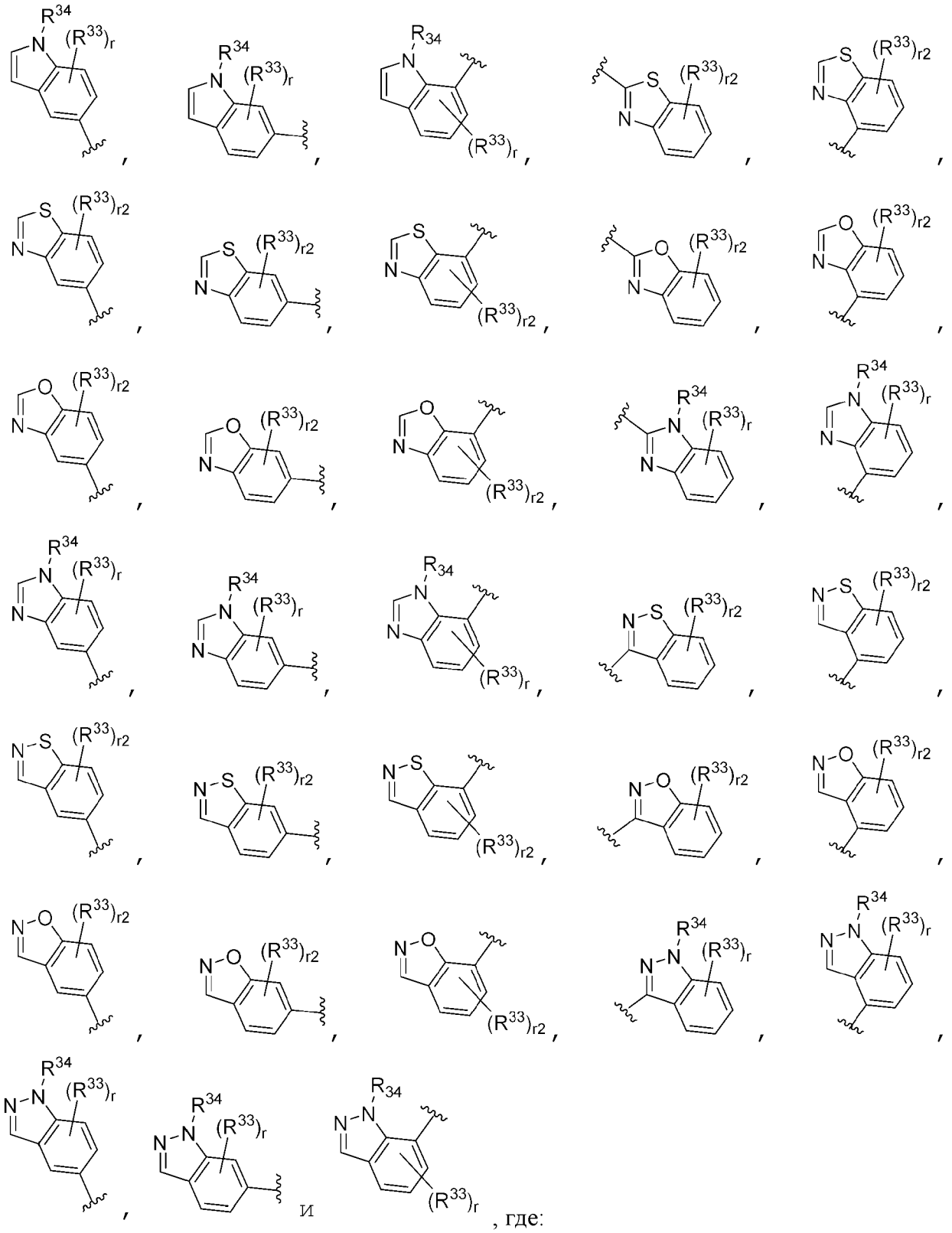
$_6$алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –$C(O)NR^aR^b$, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является C_{1-6}алкилом, необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –$C(O)NR^aR^b$, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –$C(O)NR^aR^b$, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила;

где 5–6–членный моноциклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: фуранила, тиенила, пирролила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1H–1,2,3–триазолила, 2H–1,2,3–триазолила, 1,2,4–триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1,3,5–триазинила, 1,2,4–триазинила, 1,2,3–триазинила, 1,2,4–оксадиазолила, 1,3,4–оксадиазолила, 1,2,5–оксадиазолила, 1,2,4–тиадиазолила, 1,3,4–тиадиазолила и 1,2,5–тиадиазолила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из:





, где:

R^{33} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $C_{3–6}$циклоалкила, галоген$C_{1–6}$алкила, гидрокси$C_{1–6}$алкила, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкила–, $C_{1–6}$алкокси, галоген$C_{1–6}$алкокси, гидрокси$C_{1–6}$алкокси–, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкокси–, $C_{1–6}$алкокси$C_{1–6}$алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1–6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1–6}$алкила, фенила и 5–6–членного

моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $C_{3–6}$циклоалкила, галоген$C_{1–6}$алкила, гидрокси$C_{1–6}$алкила, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкила–, $C_{1–6}$алкокси, галоген$C_{1–6}$алкокси, гидрокси$C_{1–6}$алкокси–, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкокси–, $C_{1–6}$алкокси$C_{1–6}$алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1–6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1–6}$алкила;

R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и $C_{1–4}$алкила;

r является 0, 1 или 2; и

r2 является 0, 1, 2 или 3;

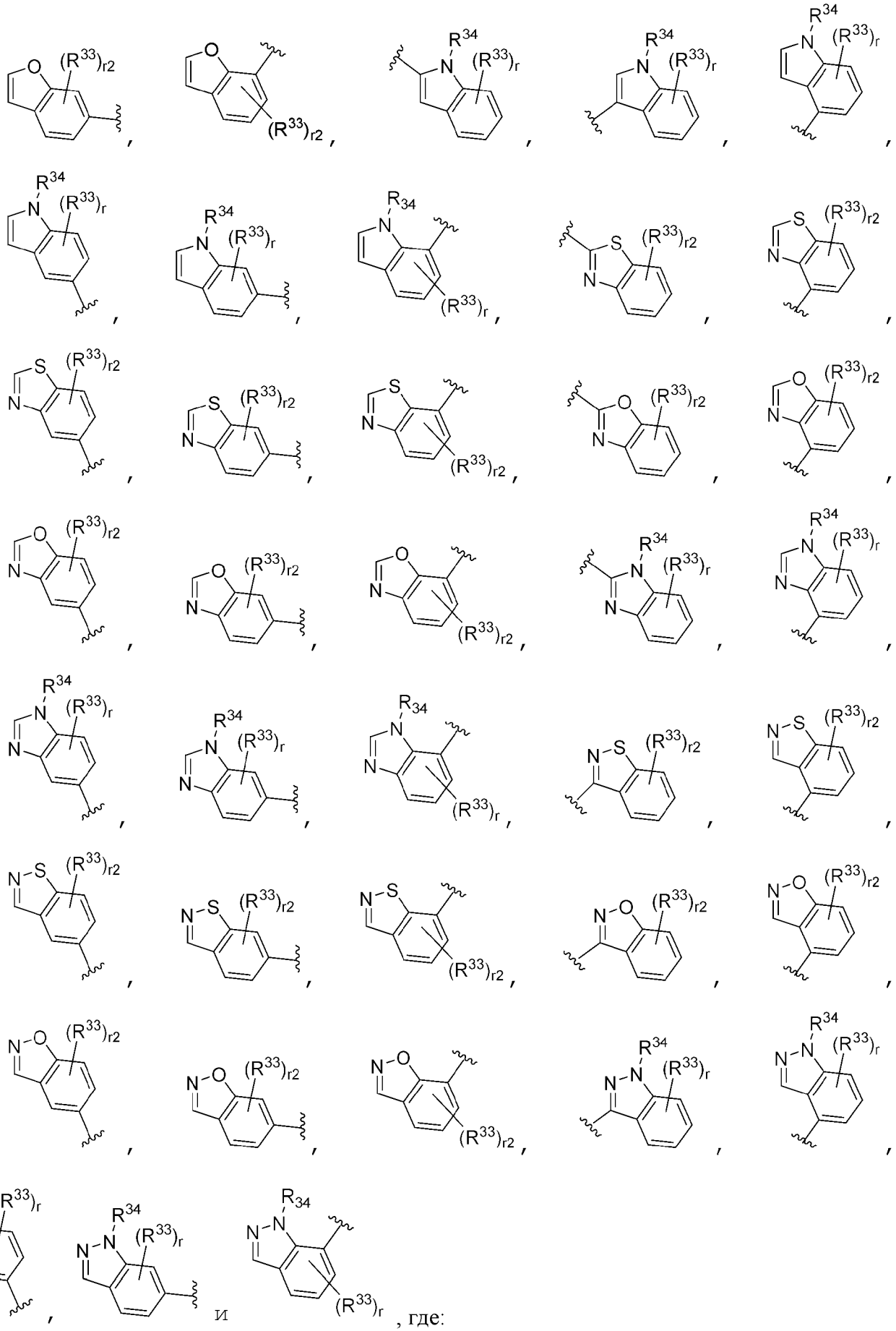
при условии, что:

когда R^3 является тиофен–2–илом или фуран–2–илом, r2 является 1, 2 или 3;

когда R^3 является пиразол–4–илом, по меньшей мере в одном случае, R^{33} не является $C_{1–6}$алкилом; и

когда R^3 является фенилом, по меньшей мере один из R^{35}, R^{36} и R^{37} не является галогеном и $C_{1–6}$алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из:



, где:

R^{33} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, –OH, –

CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $C_{3–6}$циклоалкила, галоген$C_{1–6}$алкила, гидрокси$C_{1–6}$алкила, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкила–, $C_{1–6}$алкокси, галоген$C_{1–6}$алкокси, гидрокси$C_{1–6}$алкокси–, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкокси–, $C_{1–6}$алкокси$C_{1–6}$алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1–6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1–6}$алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $C_{3–6}$циклоалкила, галоген$C_{1–6}$алкила, гидрокси$C_{1–6}$алкила, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкила–, $C_{1–6}$алкокси, галоген$C_{1–6}$алкокси, гидрокси$C_{1–6}$алкокси–, $R^aR^bN–C_{1–6}$алкокси–, $C_{1–6}$алкокси$C_{1–6}$алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1–6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1–6}$алкила;

R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и $C_{1–4}$алкила;

r является 0, 1 или 2;

r2 является 0, 1, 2 или 3; и

5–6–членный моноциклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: фуранила, тиенила, пирролила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1H–1,2,3–триазолила, 2H–1,2,3–триазолила, 1,2,4–триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1,3,5–триазинила, 1,2,4–триазинила, 1,2,3–триазинила, 1,2,4–оксадиазолила, 1,3,4–оксадиазолила, 1,2,5–оксадиазолила, 1,2,4–тиадиазолила, 1,3,4–тиадиазолила и 1,2,5–тиадиазолила;

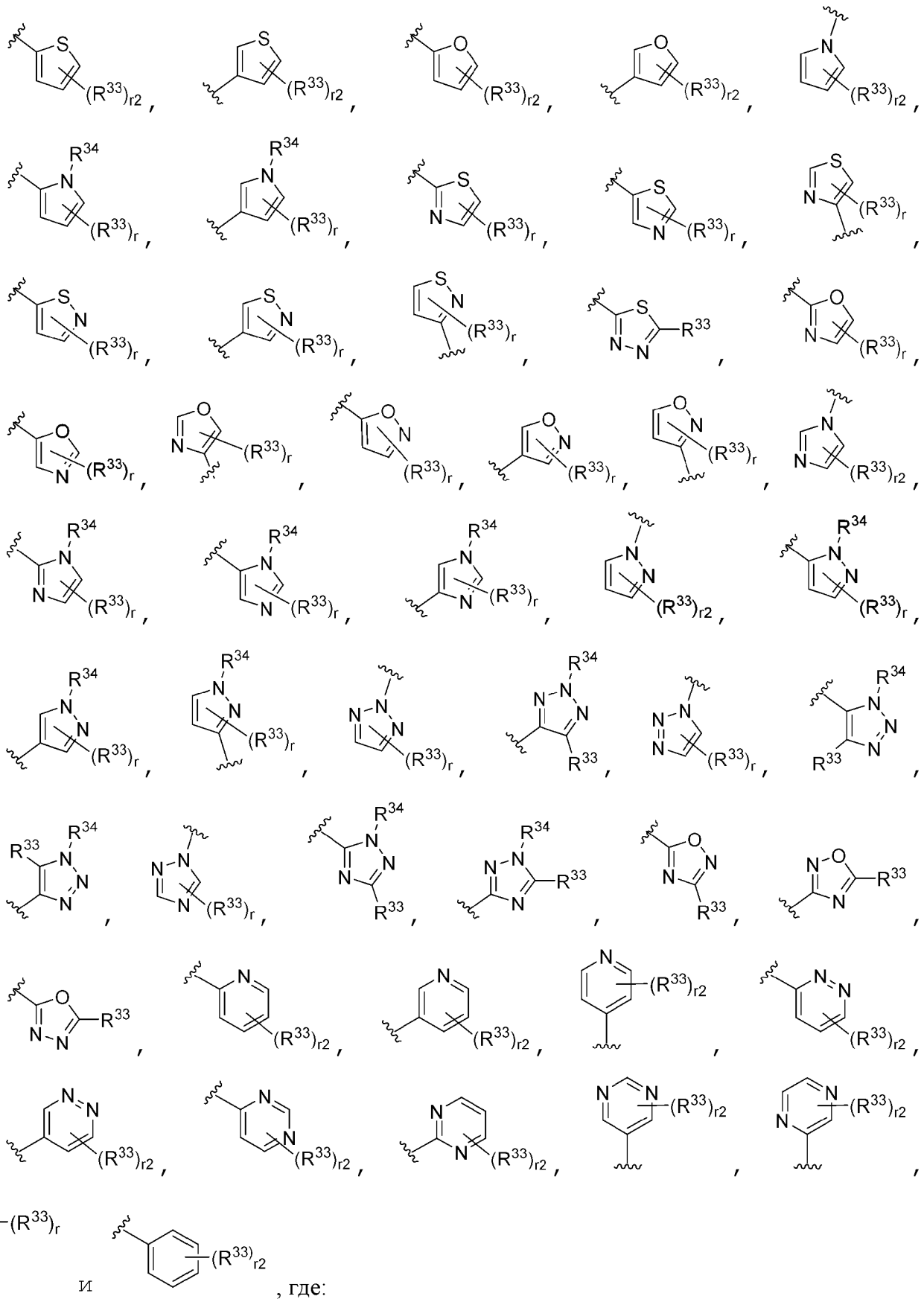
при условии, что:

когда R^3 является тиофен–2–илом или фуран–2–илом, r2 является 1, 2 или 3;

когда R^3 является пиразол–4–илом, по меньшей мере в одном случае, R^{33} не является $C_{1–6}$алкилом; и

когда R^3 является фенилом, по меньшей мере один из R^{35}, R^{36} и R^{37} не является галогеном и $C_{1–6}$алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из:



, где:

R^{33} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $C_{3–}$

$_6$циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила;

R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4}алкила;

r является 0, 1 или 2; и

r2 является 0, 1, 2 или 3;

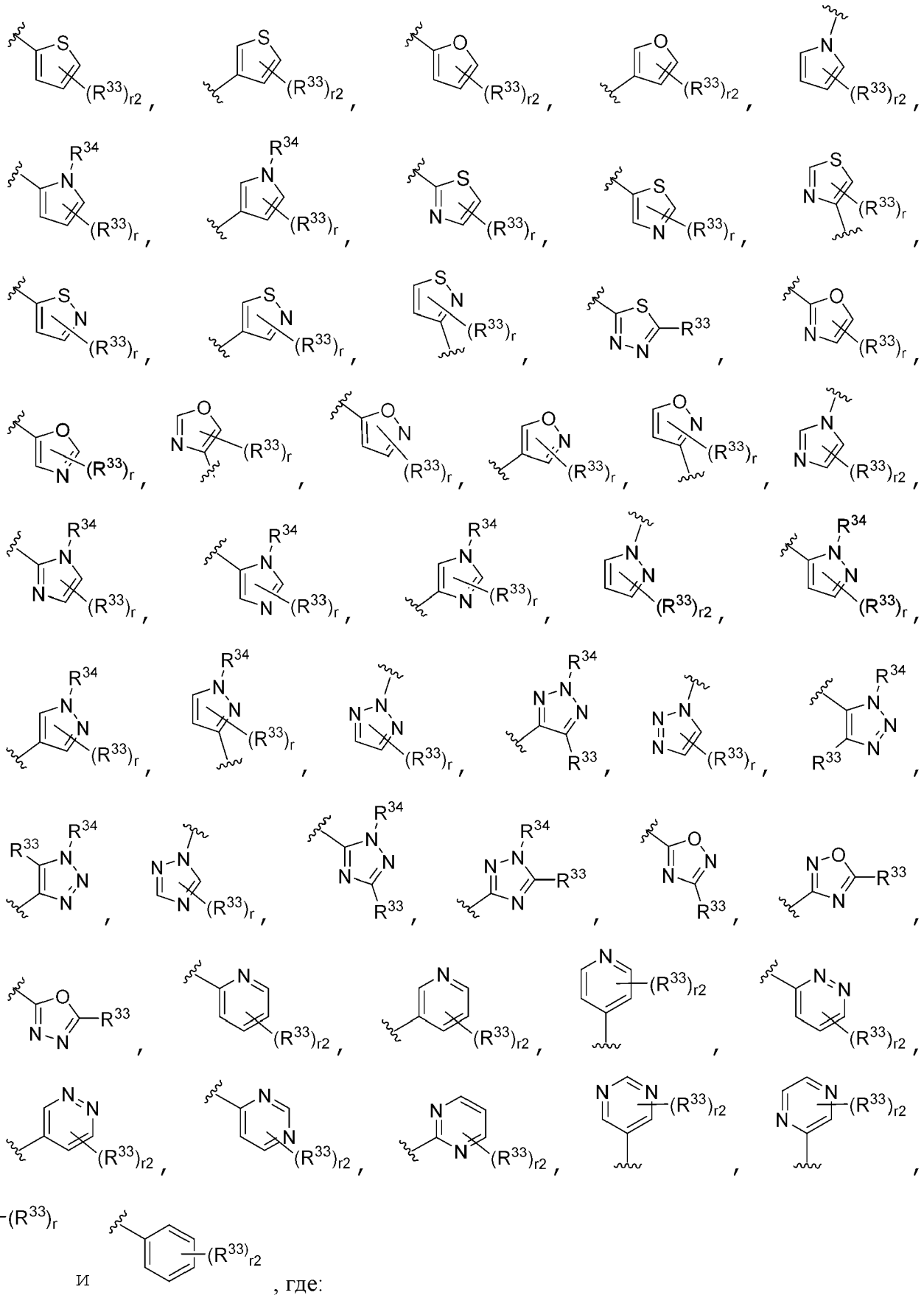
при условии, что:

когда R^3 является тиофен–2–илом или фуран–2–илом, r2 является 1, 2 или 3;

когда R^3 является пиразол–4–илом, по меньшей мере в одном случае, R^{33} не является C_{1-6}алкилом; и

когда R^3 является фенилом, по меньшей мере один из R^{35}, R^{36} и R^{37} не является галогеном и C_{1-6}алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из:



, где:

R^{33} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1–6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $C_{3–}$

$_6$циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –C(O)NR^aR^b, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила;

R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4}алкила;

r является 0, 1 или 2;

r2 является 0, 1, 2 или 3; и

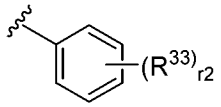
5–6–членный моноциклический гетероарил имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: фуранила, тиенила, пирролила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила, 1H–1,2,3–триазолила, 2H–1,2,3–триазолила, 1,2,4–триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1,3,5–триазинила, 1,2,4–триазинила, 1,2,3–триазинила, 1,2,4–оксадиазолила, 1,3,4–оксадиазолила, 1,2,5–оксадиазолила, 1,2,4–тиадиазолила, 1,3,4–тиадиазолила и 1,2,5–тиадиазолила;

при условии, что:

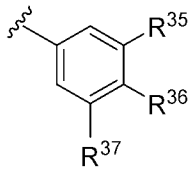
когда R^3 является тиофен–2–илом или фуран–2–илом, r2 является 1, 2 или 3;

когда R^3 является пиразол–4–илом, по меньшей мере в одном случае, R^{33} не является C_{1-6}алкилом; и

когда R^3 является фенилом, по меньшей мере один из R^{35}, R^{36} и R^{37} не является галогеном и C_{1-6}алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является 

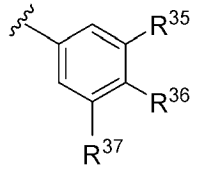
.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является 

, где:

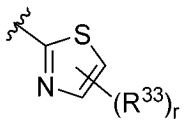
R^{35}, R^{36} и R^{37} независимо выбраны из группы, состоящей из: водорода, галогена, –OH, –CN, –NO_2, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, –$S(O)_q$–C_{1-6}алкила, –NR^aR^b, –NR^c–$S(O)_t$–C_{1-6}алкила, –$S(O)_t$–NR^aR^b, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, R^aR^bN–C_{1-6}алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, R^aR^bN–C_{1-6}алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, –

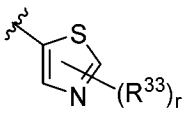
$C(O)NR^aR^b$, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила, фенила и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где фенил или 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $–C(O)NR^aR^b$, –C(O)–C_{1-6}алкила, –C(O)OH и –C(O)O–C_{1-6}алкила.

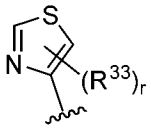
В некоторых вариантах осуществления R^3 является 

, где:

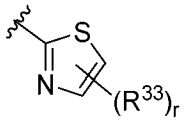
R^{35}, R^{36} и R^{37} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидрокси, циано, карбокси, карбамоила, галогенC_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкокси, карбоксиC_{1-4}алкокси, $R^aR^bN–C_{1-4}$алкокси, C_{1-4}алкоксикарбонила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, и имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом.

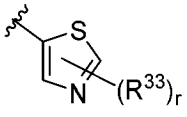
В некоторых вариантах осуществления R^3 является 

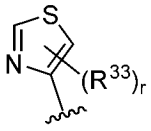
, 



или .

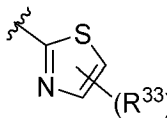
В некоторых вариантах осуществления R^3 является 

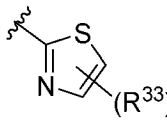
, 



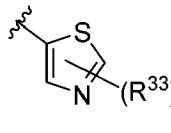
или , где:

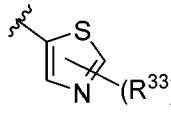
R^{33} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, $R^aR^bN–C_{1-4}$алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  .

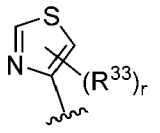
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где:

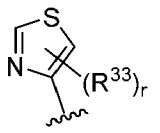
R^{33} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  .

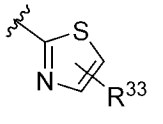
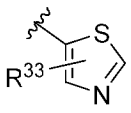
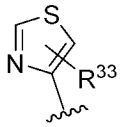
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где:

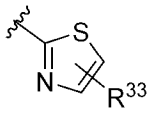
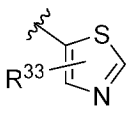
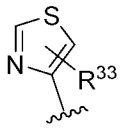
R^{33} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  .

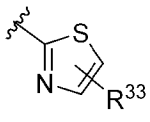
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где:

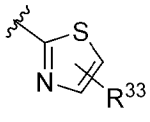
R^{33} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  ,  или  .

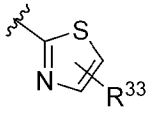
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  ,  или  , где:

R^{33} выбран из группы, состоящей из: водорода, галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

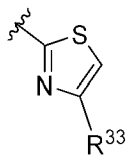
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  .

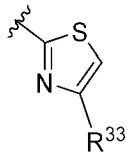
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где:

R^{33} выбран из группы, состоящей из: водорода, галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

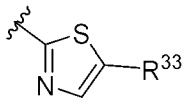
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где:

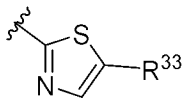
R^{33} выбран из группы, состоящей из: водорода, галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, тиенила, тиазолила, пиразолила, 1–метилпиразолила, пиридинила, необязательно замещенного галогеном, и фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C_{1-4}алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  .

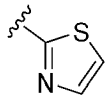
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где:

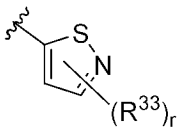
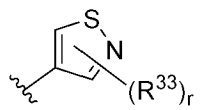
R^{33} выбран из группы, состоящей из: водорода, галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

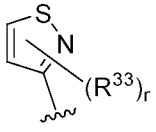
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  .

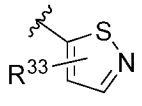
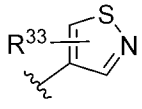
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где:

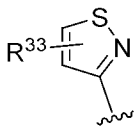
R^{33} выбран из группы, состоящей из: водорода, галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  .

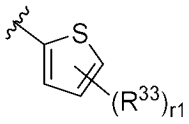
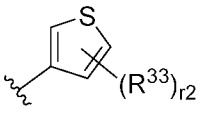
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , 

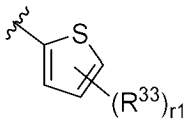
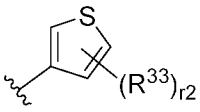
или  .

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  ,  или

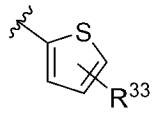

, где:

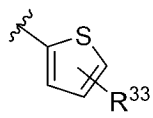
R^{33} выбран из группы, состоящей из водорода, метила и галогена.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  или  .

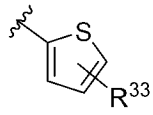
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  или  , где:

R^{33} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом или гидроксиC_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

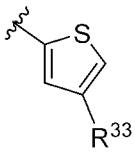
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  .

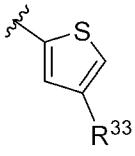
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где:

R^{33} выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом или гидроксиC_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

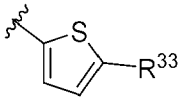
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  где:

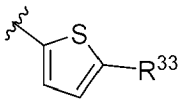
R^{33} выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, тиенила, пиримидинила, пиразолила, 1–метилпиразолила, бензила, пиридинила, необязательно замещенного галогеном или галогенC_{1-4}алкилом, и фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-4}алкокси, галогенC_{1-4}алкила и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  .

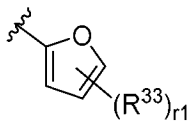
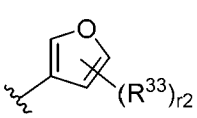
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где:

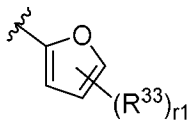
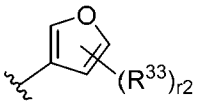
R^{33} выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом или гидроксиC_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  .

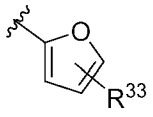
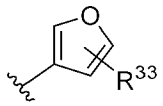
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где:

R^{33} выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом или гидроксиC_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

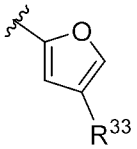
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  или  .

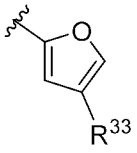
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  или  , где:

R^{33} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

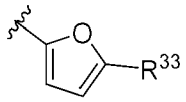
В некоторых вариантах осуществления R^3 является  или  , где:

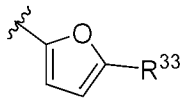
R^{33} выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  .

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где:

R^{33} выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  .

В некоторых вариантах осуществления R^3 является  , где:

R^{33} выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^{33} в каждом случае выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, гидроксиC_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, фенила, пиридила и пиримидинила, где бензил, тиенил, тиазолил, пиразолил, имидазолил, фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^{33} в каждом случае выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом или гидроксиC_{1-4}алкилом, имидазолила, необязательно замещенного C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления в одном случае R^{33} является пиразолилом или имидазолилом, который необязательно замещен C_{1-4}алкилом.

В некоторых вариантах осуществления R^4 является водородом, C_{2-6}алкенилом, C_{2-6}алкинилом или C_{1-4}алкилом, который необязательно замещен гидрокси, циано, C_{1-4}алкокси, галогенC_{1-4}алкокси, метилсульфонилом, диэтиламино, карбокси, карбамоилом, бензилокси, формилом, метоксифенилом, пирролидинилом, морфолинилом, тетрагидрофуранилом или триазолилом.

В некоторых вариантах осуществления R^4 является водородом или C_{1-6}алкилом, который необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6}алкокси, $–NR^aR^b$, C_{2-6}алкенила, –OH, –COOH и C_{1-6}галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^4 является C_{1-6}алкилом, который необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6}алкокси, $–NR^aR^b$, C_{2-6}алкенила, –OH, –COOH и C_{1-6}галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^4 является $–CH_2CH_2OCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^4 является метилом.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является водородом, $C_{1–4}$алкилом, $C_{1–4}$алкокси или $R^aR^bN–C_{1–4}$алкилом.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является водородом, метил, метоксиэтилом или диметиламиноэтилом.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является водородом или метилом.

В некоторых вариантах осуществления R^5 является водородом.

В некоторых вариантах осуществления R^6 является водородом или $C_{1–6}$алкилом;

В некоторых вариантах осуществления R^6 является водородом.

В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^6 является водородом.

В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^6 является водородом, и w является 2.

В некоторых вариантах осуществления R^2, R^5 и R^6 являются водородом.

В некоторых вариантах осуществления R^2, R^5 и R^6 являются водородом, и w является 2.

В некоторых вариантах осуществления R^2, R^5 и R^6 являются водородом, и R^4 является метилом.

В некоторых вариантах осуществления R^2, R^5 и R^6 являются водородом, R^4 является метилом, и w является 2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является 3–хлор–4–фторфенилом, и каждый из R^2 и R^6 являются водородом.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является 3–хлор–4–фторфенил, R^2 и R^6 являются водородом, и w является 2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является 3–хлор–4–фторфенилом, и каждый из R^2, R^5 и R^6 является водородом.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является 3–хлор–4–фторфенилом; каждый из R^2, R^5 и R^6 является водородом; и w является 2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является 3–хлор–4–фторфенилом; каждый из R^2, R^5 и R^6 является водородом; и R^4 является метилом.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является 3–хлор–4–фторфенилом; каждый из R^2, R^5 и R^6 является водородом, R^4 является метилом, и w является 2.

Следует понимать, что все химически допустимые комбинации вариантов осуществления, описанных выше и в других частях настоящего описания, рассматриваются в качестве дополнительных вариантов осуществления изобретения.

II. Фармацевтические композиции и наборы

В другом аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, включающие соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В частности, в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, включающие соединения, раскрытые в настоящем документе, включенные в лекарственную форму

вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Такие лекарственн формы включают формы, подходящие для перорального, ректального, наружного, буккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного), ректального, вагинального или аэрозольного введения, хотя наиболее подходящая форма введения в любом конкретном случае будет зависеть от степени и тяжести подвергаемого лечению состояния и от природы конкретного используемого соединения. Например, раскрытые композиции могут быть изготовлены в форме единичной дозы и/или могут быть изготовлены в форме для перорального или подкожного введения.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая включает соединение из Таблицы 2 или его фармацевтически приемлемую соль и/или стереоизомер.

Примерные фармацевтические композиции настоящего изобретения могут применяться в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, который содержит одно или более соединений согласно настоящему изобретению в качестве действующего вещества в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для наружного, энтерального или парентерального применения. Действующее вещество может быть включено в композицию, например, с обычными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, гранул, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Целевое действующее вещество включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для оказания требуемого воздействия на процесс или состояние заболевания.

Для изготовления твердых композиций, таких как таблетки, основное действующее вещество может быть смешано с фармацевтическим носителем, например обычными компонентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, фосфат дикальция или камеди, а также другими фармацевтическими разбавителями, например водой, с получением твердой композиции для изготовления лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь соединения согласно изобретению или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. Когда такие композиции для изготовления лекарственной формы называют гомогенными, это означает, что действующее вещество равномерно распределено по всему объему композиции, в результате чего композицию можно легко делить на обладающие равной эффективностью стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) композицию согласно настоящему изобретению смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или любым из следующего: (1) наполнители или

сухие разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажняющие вещества, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар–агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные соединения аммония; (7) смачивающие вещества, такие как, например, гидроксиацетон и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль композиции также могут содержать буферные вещества. Твердые композиции подобного типа также могут использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких наполнителей, как лактоза или молочные сахара, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п.

Таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования, необязательно с одним или более дополнительными компонентами. Прессованные таблетки могут быть изготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрий крахмалгликолята или сшитой натрий карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно–активного или диспергирующего вещества. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящем аппарате смеси рассматриваемой композиции, увлажненной инертным жидким разбавителем. Таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно могут иметь риску или могут быть изготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области производства фармацевтических препаратов.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смеси, и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к рассматриваемой композиции жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, воду или другие растворители, солюбилизирующие вещества и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3–бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, циклодекстрины и их

смеси.

Суспензии, в дополнение к рассматриваемой композиции, могут содержать суспендирующие вещества, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтилен сорбитола и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар–агар и трагакант, и их смеси.

Лекарственные формы для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть изготовлен путем смешивания рассматриваемой композиции с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, суппозиторный воск или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, и поэтому будут плавиться в полости тела и высвобождать действующее вещество.

Лекарственные формы для трансдермального введения рассматриваемой композиции включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, примочки, гели, растворы, пластыри и ингаляционные средства. Действующее вещество может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем, а также с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к рассматриваемой композиции, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к рассматриваемой композиции, вспомогательные вещества, такие как лактозу, тальк, кремниевую кислоту, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида или смеси таких веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Композиции и соединения согласно настоящему изобретению альтернативно могут применяться в виде аэрозоля. Это достигается путем изготовления водного аэрозоля, липосомного препарата или твердых частиц, содержащих соединение. Может использоваться неводная (например, с фтороуглеводородным пропеллентом) суспензия. Могут использоваться ультразвуковые распылители, потому что они подвергают средство минимальному воздействию сдвигающего напряжения, которое может привести к разложению соединений, содержащихся в рассматриваемых композициях. Обычно водный аэрозоль изготавливают путем объединения водного раствора или суспензии рассматриваемой композиции с обычными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы изменяются в зависимости от требований конкретной рассматриваемой композиции, но, как правило, включают неионогенные поверхностно–активные вещества (твины, плюроники или полиэтиленгликоль), нетоксичные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана,

олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахароспирты. Аэрозоли обычно изготавливают из изотонических растворов.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, включают рассматриваемую композицию в комбинации с одной или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, растворенные вещества, которые делают лекарственную форму изотонической с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие вещества или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут применяться в фармацевтических композициях согласно изобретению, включают воду, этанол, многоатомные спирты (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат, и циклодекстрины. Требуемую текучесть можно поддерживать, например, при помощи материалов для нанесения покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и при использовании поверхностно–активных веществ.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены кишечнорастворимые фармацевтические композиции, включающие раскрытое соединение и кишечнорастворимый материал; и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Кишечнорастворимые материалы относятся к полимерам, которые практически не растворяются в кислой среде желудка, и которые преимущественно растворяются в кишечной среде при определенном pH. Тонкая кишка является отделом желудочно–кишечного тракта (пищеварительного тракта) между желудком и толстой кишкой и включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку. Уровень pH в двенадцатиперстной кишке – приблизительно 5,5, pH в тощей кишке – приблизительно 6,5, и pH в дистальном отделе подвздошной кишки – приблизительно 7,5. Таким образом, кишечнорастворимые материалы не растворяются, например, до pH приблизительно 5,0, приблизительно 5,2, приблизительно 5,4, приблизительно 5,6, приблизительно 5,8, приблизительно 6,0, приблизительно 6,2, приблизительно 6,4, приблизительно 6,6, приблизительно 6,8, приблизительно 7,0, приблизительно 7,2, приблизительно 7,4, приблизительно 7,6, приблизительно 7,8, приблизительно 8,0, приблизительно 8,2, приблизительно 8,4, приблизительно 8,6, приблизительно 8,8, приблизительно 9,0, приблизительно 9,2, приблизительно 9,4, приблизительно 9,6, приблизительно 9,8 или приблизительно 10,0. Примеры кишечнорастворимых материалов включают ацетат фталат целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), поливинилацетат фталат (PVAP), ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), ацетат тримеллитат целлюлозы,

сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат целлюлозы, ацетат гексагидрофталат целлюлозы, фталат пропионат целлюлозы, ацетат малеат целлюлозы, ацетат бутират целлюлозы, ацетат пропионат целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (серии Gantrez ES), сополимер этилметакрилата–метилметакрилата–хлортриметиламмония и этилакрилата, натуральные смолы, такие как зеин, шеллак и канифоль, и несколько доступных в продаже кишечнорастворимых дисперсионных систем (например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из вышеуказанных материалов известна или может быть с легкостью определена in vitro. Изложенное выше является списком возможных материалов, однако специалисту в данной области, воспользовавшемуся преимуществами настоящего изобретения, будет очевидно, что этот список не является исчерпывающим, и что существуют другие кишечнорастворимые материалы, которые соответствуют целям настоящего изобретения.

Предпочтительно в настоящем изобретении также предложены наборы для применения, например, потребителем, нуждающимся в лечении гепатита В. Такие наборы включают подходящую лекарственную форму, такую как описанные выше, и инструкции, в которых описан способ применения такой лекарственной формы для уменьшения или предотвращения гепатита В. Инструкции будут информировать потребителя или медперсонал о правильном применении лекарственной формы согласно способам введения, известным специалистам в данной области. Такие наборы предпочтительно могут быть упакованы и выпущены в продажу в виде одной или множества единиц набора. Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки известны в упаковочной промышленности и широко используются для упаковки лекарственных форм (таблеток, капсул и т.п.). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого пленкой из предпочтительно прозрачного полимерного материала. Во время упаковочного процесса в полимерной пленке формируются углубления. Углубления имеют размер и форму таблеток или капсул, которые должны быть упакованы. Затем таблетки или капсулы помещаются в углубления, и лист относительно жесткого материала приваривается к полимерной пленке со стороны пленки, противоположной направлению, в котором были сформированы углубления. В результате таблетки или капсулы изолируются в углублениях между полимерной пленкой и листом. Предпочтительно прочность листа такова, что таблетки или капсулы можно извлекать из блистерной упаковки, нажимая рукой на углубления, в результате чего в листе образуется отверстие на месте углубления. При этом таблетку или капсулу можно извлечь через указанное отверстие.

Может быть предпочтительным предоставить на наборе памятку, например, в форме чисел рядом с таблетками или капсулами, где числа соответствуют дням, в которые нужно принимать внутрь таблетки или капсулы, обозначенные таким образом. Другим

примером такой памятки является календарь, отпечатанный на карточке, например, следующим образом: "Первая Неделя, понедельник, вторник... и т.д... Вторая Неделя, понедельник, вторник..." и т.д. Другие варианты памятки будут очевидными. "Суточная доза" может быть одной таблеткой или капсулой или несколькими таблетками или капсулами, которые будут принимать в определенный день. Кроме того, суточная доза первого соединения может состоять из одной таблетки или капсулы, тогда как суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул, и наоборот. В памятке должно быть отражено это.

III. Способы

В дальнейшем аспекте предложен способ лечения гепатита В у нуждающегося в этом пациента, включающий введение субъекту или пациенту эффективного количества раскрытого соединения, и/или введение первого раскрытого соединения и, необязательно, дополнительного, другого раскрытого соединения(й). В другом варианте осуществления предложен способ лечения гепатита В у нуждающегося в этом пациента, включающий введение субъекту или пациенту терапевтически эффективного количества раскрытой фармацевтической композиции или фармацевтической композиции, включающей раскрытое соединение или два или более раскрытых соединений и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Предполагается, что для применения в соответствии с этим аспектом подходящая доза будет изменяться в зависимости, например, от конкретного используемого соединения, способа введения, а также от природы и тяжести инфекции, подлежащей лечению, а также от конкретной инфекции, подлежащей лечению, и входит в компетенцию лечащего врача. Обычно указанная вводимая доза может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мкг/кг массы тела. В некоторых случаях вводимая доза соединения может составлять меньше 400 мкг/кг массы тела. В других случаях вводимая доза может составлять меньше 200 мкг/кг массы тела. В других случаях вводимая доза может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мкг/кг массы тела. Дозу можно вводить один раз в день или в раздельных дозах, например, до четырех раз в день, или в форме с замедленным высвобождением.

Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить любым обычным путем, в частности: энтерально, наружно, перорально, назально, например, в форме таблеток или капсул, при использовании суппозиториев, или парентерально, например, в форме растворов или суспензий для инъекций, для внутривенных, внутримышечных, подкожных или внутрибрюшинных инъекций. Подходящие лекарственные формы и фармацевтические композиции будут включать такие формы, изготовленные стандартным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей или наполнителей, а также любые из известных и доступных в продаже и применяемых в настоящее время в клинических условиях. Таким образом, соединения могут быть включены в композиции для перорального, буккального, местного, парентерального,

ректального или трансдермального введения или в форму, подходящую для введения путем ингаляции или инсуффляции (перорально или назально).

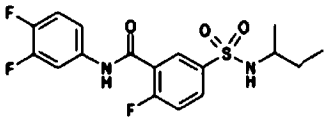
Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, таблеток или капсул, изготовленных обычными способами с фармацевтически приемлемыми наполнителями, такими как связующие вещества (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натрий крахмалгликолят); или смачивающие вещества (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут быть покрыты оболочкой способами, хорошо известными в данной области. Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим растворителем перед применением. Такие жидкие препараты могут быть получены обычными способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие вещества (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие вещества (например, лецитин или акация); неводные растворители (например, миндальное масло, жирные сложные эфиры, этиловый спирт или фракционированные растительные масла); и консерванты (например, метил или пропил–п–гидроксибензоаты или сорбиновая кислота). Препараты в соответствующих случаях также могут содержать буферные соли, ароматизаторы, красители и подсластители.

Препараты для приема внутрь также могут иметь соответствующий состав для обеспечения контролируемого высвобождения или замедленного высвобождения активного соединения(й) в течение длительного периода времени. Для буккального введения композиции могут иметь форму таблеток или таблеток для рассасывания, изготовленных обычным способом, известным специалисту в данной области.

Раскрытое соединение также может быть включено в форму для парентерального введения путем инъекции, например путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составыы для инъекций могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например в ампулах или в многодозовых контейнерах с добавлением консерванта. Композиции могут иметь такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать добавки, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие вещества. В альтернативе соединение может находиться в форме порошка для разведения подходящим растворителем, например стерильной апирогенной водой, перед применением. Соединения также могут быть включены в формы для ректального введения в виде суппозиториев или удерживаемых клизм, например, содержащих обычные основы для суппозиториев, такие как масло какао или другие глицериды.

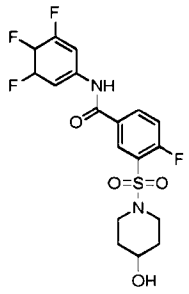
В настоящем документе также рассматриваются способы и композиции, которые включают второе действующее вещество или введение второго действующего вещества. Например, помимо инфицирования HBV, субъект или пациент могут дополнительно иметь сопутствующие HBV–инфекции заболевания, то есть заболевания и другие неблагоприятные состояния здоровья, связанные, обострившиеся или ускоренные в результате инфицирования HBV. В настоящем документе рассматриваются раскрытые соединения в комбинации по меньшей мере с одним другим средством, которое, как было показано ранее, подходит для лечения этих состояний, связанных с инфекцией HBV.

В некоторых случаях раскрытое соединение могут вводить как часть комбинированной терапии в сочетании с одним или более противовирусными средствами. Противовирусные средства в качестве примера включают аналоги нуклеозидов, интерферон α и другие эффекторы сборки, например гетероарилдигидропиримидины (HAP), такие как метил–4–(2–хлор–4–фторфенил)–6–метил–2–(пиридин–2–ил)–1,4–дигидропиримидин–5–карбоксилат (HAP–1). Например, в настоящем документе предложен способ лечения пациента, страдающего гепатитом B, включающий введение пациенту первого количества раскрытого соединения и второго количества противовирусного средства или другого средства против ВГВ, например, второго количества второго соединения, выбранного из группы, состоящей из: промотора сборки капсида ВГВ (например, GLS4, BAY 41–4109, AT–130, DVR–23 (например, как показано ниже),



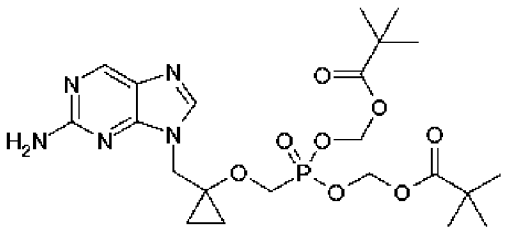
DVR-23 ;

NVR 3–778, NVR1221 (кодексом); и N890 (как изображено ниже):



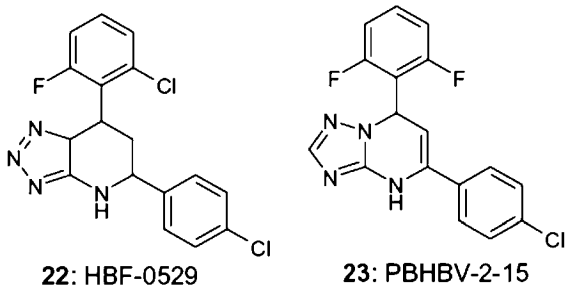
;

другие CpAM, такие как раскрытые в следующих заявках на патент, настоящим включенных посредством отсылок: WO2014037480, WO2014184328, WO2013006394, WO2014089296, WO2014106019, WO2013102655, WO2014184350, WO2014184365, WO2014161888, WO2014131847, WO2014033176, WO2014033167 и WO2014033170; аналоги нуклеозидов, препятствующие активности вирусной полимеразы, такие как энтекавир (Бараклюд), ламивудин (Эпивир), телбивудин (Tyzeka, Себиво), адефовир дипивоксил (Hepsera), тенофовир (Виреад), тенофовира алафенамида фумарат (TAF), пролекарства тенофовира (например, AGX–1009), L–FMAU (клевудин), LB80380 (безифовир) и:



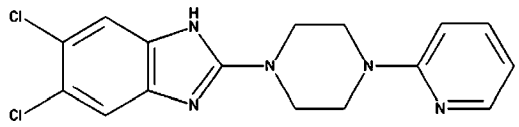
;

ингибиторы проникновения вируса, такие как мирклудекс B и производные родственных липопептидов; ингибиторы секреции HBsAg, такие как REP 9AC' и подобные амфифильные полимеры на основе нуклеиновых кислот, HBF–0529 (PBHBV–001), PBHBV–2–15, как показано ниже:



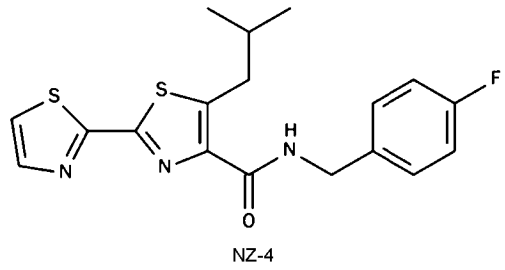
22: HBF-0529 23: PBHBV-2-15 ;

и BM601, как показано ниже:



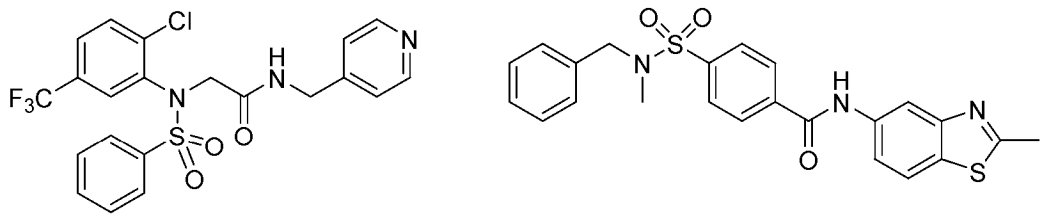
;

нарушающие образование или целостность нуклеокапсида соединения, такие как NZ–4/W28F:



NZ-4 ;

ингибиторы образования кзкДНК, такие как BSBI–25, CCC–0346, CCC–0975 (как показано ниже):



.

HBc–направленные транстела, такие как описанные в публикации Wang Y, et al, Transbody against hepatitis B virus core protein inhibits hepatitis B virus replication in vitro, Int. Immunopharmacol (2014), доступной по адресу //dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.01.028; противовирусный мутантный кор–белок (такой как Cp183–V124W и подобные мутации,

как описано в WO2013/010069, WO2014/074906, которые включены посредством отсылки); ингибиторы HBx–взаимодействий, такие как РНКи, антисмысловые полимеры и полимеры на основе нуклеиновых кислот, направленные против РНК ВГВ; например, РНКи (например, ALN–HBV, ARC–520, TKM–HBV, ДНК–направленная РНКи), антисмысловой полимер (ISIS–HBV) или полимер на основе нуклеиновых кислот: (REP 2139–Ca); иммуностимуляторы, такие как интерферон–альфа 2a (Роферон), интрон A (интерферон–альфа 2b), Пегасис (пэгинтерферон–альфа 2a), пэгилированный ИФН–2b, ИФН–лямбда 1a и ПЭГ ИФН–лямбда 1a, Велферон, Роферон, Инферген, агонисты лимфотоксина–бета, такие как CBE11 и BS1); неинтерфероновые иммунные энхансеры, такие как тимозин альфа–1 (Задаксин) и интерлейкин–7 (CYT107); агонисты TLR–7/9, такие как GS–9620, CYT003, резиквимод; ингибиторы циклофилина, такие как NVP018; O–030; SCY–635; алиспоривир; NIM811 и родственные аналоги циклоспорина; вакцины, такие как GS–4774, TG1050, вакцина на основе кор–антигена; миметики SMAC, такие как биринапант и другие антагонисты IAP; эпигенетические модуляторы, такие как ингибиторы KMT (EZH1/2, G9a, SETD7, ингибиторы Suv39), ингибиторы PRMT, ингибиторы HDAC, агонисты SIRT, ингибиторы HAT, антагонисты WD (например, OICR–9429), ингибиторы PARP, ингибиторы APE, ингибиторы DNMT, ингибиторы LSD1, ингибиторы JMJD HDM и антагонисты бромодомена; ингибиторы киназ, такие как антагонисты TKB1, ингибиторы PLK1, ингибиторы SRPK, ингибиторы CDK2, ингибиторы ATM и ATR киназы; агонисты STING; рибавирин; N–ацетилцистеин; NOV–205 (BAM205); нитазоксанид (Alinia), тизоксанид; гибрид низкомолекулярного соединения SB 9200 и нуклеиновой кислоты (SMNH); DV–601; арбидол; агонисты FXR (такие как GW 4064 и фексарамин); антитела, терапевтические белки, генотерапевтические средства и биопрепараты, направленные против вирусных компонентов или взаимодействующих хозяйских белков.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гепатита B у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение первого соединения, выбранного из любого из раскрытых соединений, и одного или более других средств против ВГВ, каждое из которых выбрано из группы, состоящей из промоторов сборки капсида ВГВ, нуклеозидов, блокирующих активность вирусной полимеразы ВГВ, ингибиторов проникновения вируса, ингибиторов секреции HBsAg, блокаторов образования нуклеокапсида, ингибиторов образования кзкДНК, противовирусного мутантного кор–белка, HBc–направленных транстел, РНК, направленных против РНК ВГВ, иммуностимуляторов, агонистов TLR–7/9, ингибиторов циклофилина, вакцин против ВГВ, миметиков SMAC, эпигенетических модуляторов, ингибиторов киназ и агонистов STING. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гепатита B у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение некоторого количества раскрытого соединения и введение другого промотора сборки капсида ВГВ.

В некоторых вариантах осуществления первое и второе количества вместе

составляют фармацевтически эффективное количество. Первое количество и/или второе количество могут быть такими же, больше или меньше, чем эффективные количества каждого соединения, вводимого в качестве монотерапии. Терапевтически эффективными количества раскрытого соединения и противовирусного средства можно совместно вводить субъекту, т.е. вводить субъекту одновременно или отдельно в любом конкретном порядке и одинаковыми или разными путями введения. В некоторых случаях может быть выгодно сначала начать введение раскрытого соединения, например, за один или более дней или недель до начала введения противовирусного средства. Кроме того, дополнительные лекарственные средства можно применять в сочетании с вышеуказанной комбинированной терапией.

В другом варианте осуществления раскрытое соединение может быть конъюгировано (например, ковалентно связано напрямую или через молекулярный линкер со свободным углеродом, азотом (например, аминогруппой) или кислородом (например, активным сложным эфиром) раскрытого соединения) с детектируемой молекулой, например, молекулой флуорофора (такая молекула может, например, повторно испускать некоторую световую частоту при связывании с вирусом и/или после возбуждении фотонами). Рассматриваемые флуорофоры включают AlexaFluor® 488 (Invitrogen) и BODIPY FL (Invitrogen), а также флуоресцеин, родамин, цианин, индокарбоцианин, антрахиноны, флуоресцентные белки, аминокумарин, метоксикумарин, гидроксикумарин, Cy2, Cy3 и т.п. Такие раскрытые соединения, конъюгированные с детектируемой молекулой, могут применяться, например, в способе обнаружения ВГВ или биологических путей гепатита B, например, in vitro или in vivo; и/или способах оценки новых соединений на биологическую активность.

ПРИМЕРЫ

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены различными способами на основе описания, содержащегося в настоящем документе, и методик синтеза, известных в уровне техники. В описании способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предложенные условия реакции, включая выбор растворителя, атмосферы реакции, температуры реакции, продолжительности эксперимента и методик обработки, могут быть выбраны как стандартные условия для такой реакции, если не указано иное. Специалисту в области органического синтеза будет известно, что функциональная группа, присутствующая на различных частях молекулы, должна быть совместима с предполагаемыми реагентами и реакциями. Заместители, не совместимые с условиями реакции, будут очевидными для специалиста в данной области, и поэтому указываются альтернативные методы. Исходные соединения для примеров либо доступны в продаже, либо могут быть с легкостью получены стандартными методами из известных материалов.

По меньшей мере, некоторые соединения, идентифицированные в настоящем документе как "промежуточные соединения", рассматриваются в качестве соединений согласно изобретению.

Сокращения:

ДХМ	Дихлорметан
EtOAC	Этилацетат
MeOH	Метанол
ДМСО	диметилсульфоксид
NMO	N–Оксид N–метилморфолина
LiHMDS	Бис(триметилсилил)амид лития
p–TSA	п–Толуолсульфоновая кислота
ДМФА	N, N–Диметилформамид
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ЖХМС	Жидкостная хроматография–масс–спектрометрия
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография

Общая методика синтеза сложного 2,4–дикетоэфира:

К перемешиваемому раствору соответствующего ацетильного соединения (1 экв.) в сухом ТГФ (10 об) при –78°C под атмосферой Ar добавляли LiHMDS (1M в ТГФ, 1,3 экв.) и перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. К этому раствору по каплям добавляли диметилоксалат (1,5 экв.) в сухом ТГФ (5 об) при –78°C и перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой; образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрования, промывали этилацетатом, затем диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении с получением требуемого соединения (Примечание: требуемое соединение выделяли в форме енола и использовали в таком виде в следующей стадии).

Общая методика синтеза циклического сульфамида:

Метод А (HCl (г)/MeOH, закрытая пробирка):

В перемешиваемый раствор сложного 2,4–дикетоэфира (1 экв.) и сульфамида (1 экв.) в MeOH (10 об) в закрытой пробирке пропускали газообразный HCl (полученный из хлорида натрия+H_2SO_4) в течение 2 ч при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, затем холодным метанолом, и сушили в вакууме с получением циклического сульфамида.

Метод В (4Н HCl в MeOH, колба КД):

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, сложный 2,4–дикетоэфир (1 экв.) и сульфамид (1 экв.) суспендировали в 4Н метанольном HCl (10 об). Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой,

затем диэтиловым эфиром, и сушили в вакууме с получением циклического сульфамида.

Общая методика алкилирования

Метод А (алкилирование с использованием NaH/MeI):

К перемешиваемому раствору циклического сульфамида (1 экв.) в сухом ДМФА (8 об) при 0°С под атмосферой Ar добавляли NaH (60% в/в в минеральном масле, 1,5 экв.) и перемешивали при 0°С в течение 45 мин. К этому раствору медленно добавляли MeI (1,1 экв.) и перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом; полученное твердое вещество собирали с помощью фильтрования. Твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением N–алкилированного требуемого соединения после колоночной хроматографии на силикагеле.

Метод В (алкилирование с использованием реакции Мицунобу):

К перемешиваемому раствору циклического сульфамида (1 экв.) в сухом ТГФ (4 об) при 0°С под атмосферой Ar добавляли ТРР (2 экв.) и метанол (10 экв.) и перемешивали при 0°С в течение 45 мин. К этому раствору медленно добавляли DEAD/DIAD (2 экв.) и полученную реакционную смесь (цвет изменялся на темно–коричневый) нагревали при 60°С в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме, полученный остаток собирали в диэтиловом эфире, перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Полученное твердое вещество затем перемешивали в метаноле в течение 30 мин, фильтровали и сушили в вакууме с получением N–алкилированного требуемого соединения (**примечание**: несколько соединений дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле).

Общая методика амидирования:

Метод А ($AlMe_3$ опосредованное амидирование):

К перемешиваемому раствору соответствующих анилинов (3 экв.) в ДХМ/толуоле при 0°С под атмосферой Ar добавляли $AlMe_3$ (2М в толуоле, 3 экв.), перемешивали реакционную смесь при 0°С в течение 10 мин и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. К этому раствору добавляли соответствующее сложноэфирное соединение (1 экв.) при 0°С под атмосферой Ar и нагревали полученную реакционную смесь с обратным холодильником при 40°С в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°С; медленно останавливали реакцию 1Н раствором HCl и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с последующим растиранием с диэтиловым эфиром, с получением соединения **HBV–CSU_Int.** (**примечание**: реакцию нагревали при 110°С в случае нескольких соединений, когда в качестве растворителя использовали толуол).

Метод B (гидролиз с последующим сочетанием кислоты–амина с использованием HATU):

К раствору соответствующего сложноэфирного соединения (1 экв.) в 10 об CH_3CN: H_2O (1:1) при 0°C добавляли ТЭА (5 экв.) и перемешивали полученную реакционную смесь при такой же температуре, пока раствор не становился прозрачным (обычно 4–6 ч). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, подкисляли полученный остаток 6H HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением кислотного производного, которое использовали в следующей стадии после растирания с диэтиловым эфиром. К перемешиваемому раствору вышеуказанного кислотного соединения (1 экв.) в ДХМ/ДМФА (10 об) при 0°C добавляли DIPEA (2 экв.), перемешивали в течение 15 мин, после чего добавляли HATU (2 экв.), снова перемешивали в течение 15 мин и затем добавляли соответствующий анилин (1,2 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение собирали в метаноле (10 об), перемешивали в течение 15 мин, фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением требуемого соединения.

Метод C (гидролиз с последующим сочетанием кислоты–амина с использованием EDCI.HCl):

К раствору соответствующего сложноэфирного соединения (1 экв.) в 10 об CH_3CN: H_2O (1:1) при 0°C добавляли ТЭА (5 экв.) и перемешивали полученную реакционную смесь при такой же температуре, пока раствор не становился прозрачным (обычно 4–6 ч). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, подкисляли полученный остаток 6H HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением кислотного производного, которое использовали в следующей стадии после растирания с диэтиловым эфиром. К перемешиваемому раствору вышеуказанного кислотного соединения (1 экв.) в ДМФА (10–25 об) при 0°C добавляли EDCI.HCl (1,5 экв.) и HOBt (1,5 экв.) при перемешивании в течение 15 мин; затем добавляли DIPEA (3 экв.) и соответствующий анилин (1,2 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали при использовании колоночной хроматографии на силикагеле с

получением соединения **HBV–CSU_Int**.

Общая методика восстановления:

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU_Int** (1 экв.) в EtOH при 0°C под атмосферой Ar добавляли $NaBH_4$ (2 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме, полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали с использованием этилацетата. Объединенные органические слои собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого соединения. **Примечание**: региоселективное алкилирование и цис стереохимия были подтверждены с помощью экспериментов NOE для нескольких репрезентативных соединений.

Общий метод сочетания Сузуки:

К смеси бромзамещенного соединения (1 экв.), бороновой кислоты/боронатного сложного эфира (1 экв.) в 1,4–диоксане добавляли 2М раствор фосфата калия, продували атмосферой Ar в течение 15 мин, после чего добавляли тетракис(трифенилфосфин)–палладий (0,06 экв.) и перемешивали при 90°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали досуха. Остаток собирали в этилацетате, промывали водой, затем солевым раствором, сушили по безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии/препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта.

Общий метод сочетания Стилле:

К смеси бромзамещенного соединения (1 экв.) в толуоле/диоксане добавляли станнановый реагент (1 экв.) и продували атмосферой Ar в течение 15 мин с последующим добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,06 экв.). Затем полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали досуха. Остаток собирали в этилацетате, промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии/препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта (**примечание**: реакцию проводили в растворителе ацетонитриле в случае некоторых соединений, когда растворимость бромзамещенного соединения была низкой).

Общий метод конденсации Негиси:

К барботированной Ar смеси бромзамещенного соединения (1 экв.) в 1,4–диоксане добавляли $PdCl_2$(dppf) в ДХМ (0,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин; затем добавляли Me_2Zn (2 экв.) и перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали метанол, затем воду, а затем экстрагировали с использованием этилацетата.

Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии/препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта в виде твердого вещества.

Методы хирального разделения:

Метод A

Колонка: амилоза YMC Chiral SA, 250×20 мм, 5 микронов

Подвижная фаза:

A: н–Гексан+0,1% ДЭА

B: ДХМ: MeOH (1:1)

Изократический режим: 30–90% B

Скорость потока: 18 мл/мин

Метод B

Колонка: DIACEL CHIRALPACK–IA, 250×20 мм, 5 микронов

Подвижная фаза:

A: н–Гексан+0,1% ДЭА

B: ДХМ: MeOH (1:1)

Градиент: Выдерживание 50% B до 4 минут, затем 100% B 5 мин и выдерживание до 15 мин

Скорость потока: 18 мл/мин

Метод C

Колонка: CHIRALPACK–IA, 250×30 мм, 5 микронов

Подвижная фаза:

A: н–Гексан+0.1% ДЭА

B: ДХМ: MeOH (1:1)

Изократический режим: 30–90% B

Скорость потока: 30 мл/мин

Хиральную чистоту подтверждали при помощи следующих методов:

Метод A

Колонка: амилоза YMC Chiral SA, 250×4,6 мм, 5 микронов

Подвижная фаза:

A: н–Гексан+0,1% ДЭА

B: ДХМ: MeOH (1:1)

Изократический режим: 30–90% B

Скорость потока: 1 мл/мин

Метод B

Колонка: целлюлоза YMC Chiral ART SC, 250×4,6 мм, 5 микронов

Подвижная фаза:

A: н–Гексан+0,1% ДЭА

B: ДХМ: MeOH (1:1)

Изократический режим: 30–90% B

Скорость потока: 1 мл/мин

Метод C

Колонка: CHIRALPACK–IA, 250×4,6 мм, 5 микронов

Подвижная фаза:

A: н–Гексан+0,1% ДЭА

B: ДХМ: MeOH (1:1)

Изократический режим: 30–90% B

Скорость потока: 30 мл/мин

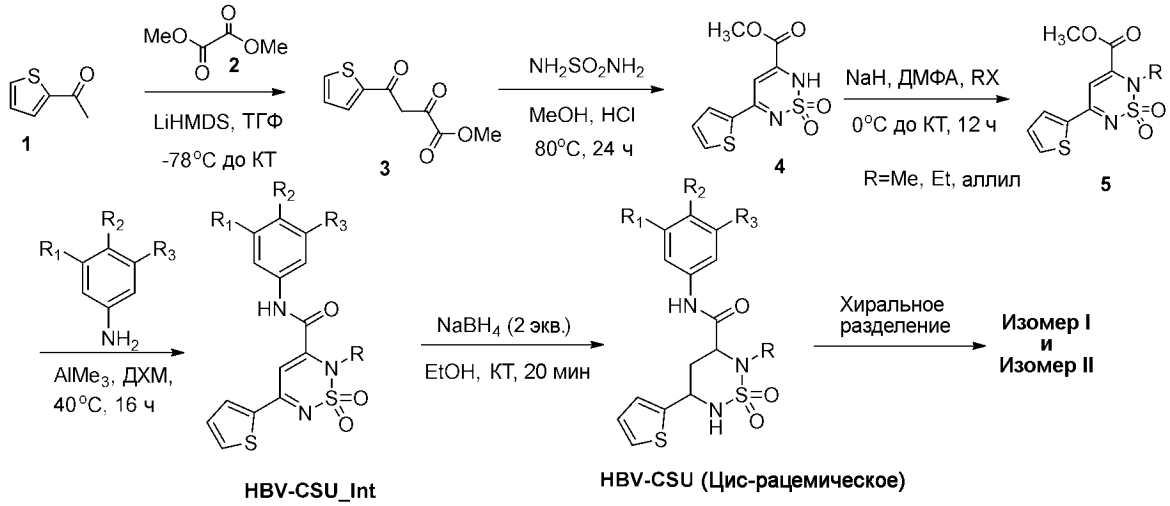
Первое элюируемое соединение обозначали HBV–CSU–XXX–ISO–I, а второе элюируемое соединение обозначали HBV–CSU–XXX–ISO–II.

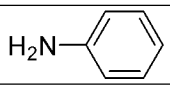
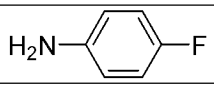
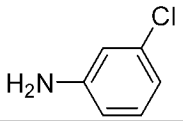
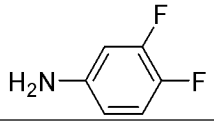
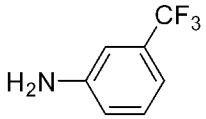
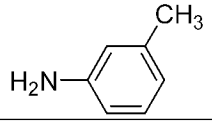
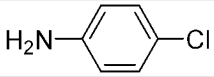
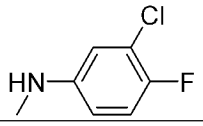
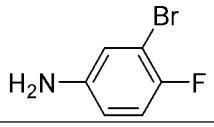
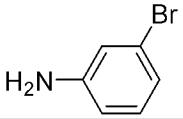
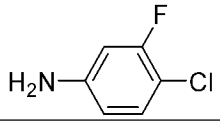
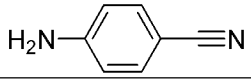
Примечание: подвижные фазы изменяли в зависимости от растворимости и других сложностей, с которыми сталкивались во время препаративной ВЭЖХ очистки, а также анализа. В некоторых случаях использовали такие добавки, как ТФУ и $MeSO_3H$. Для некоторых образцов вместо изократического режима использовали градиентное элюирование.

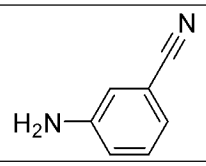
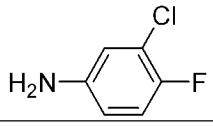
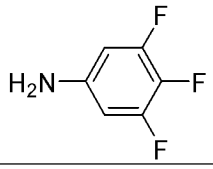
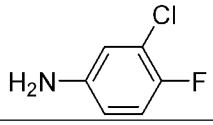
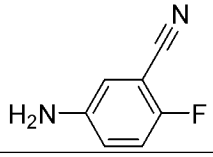
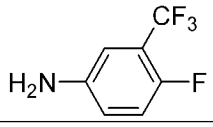
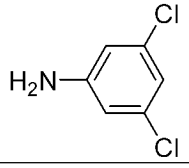
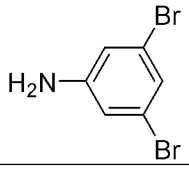
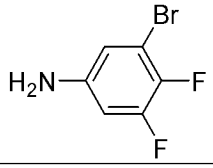
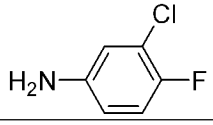
Схема 1:

Общая схема синтеза производных 5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида с различными N–алкилами и анилинами:

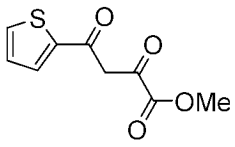
Схема 1:



Целевое соединение	Вариант R	Анилин (вариант R1/R2/R3)
HBV-CSU-006	Метил	
HBV-CSU-007	Метил	
HBV-CSU-010	Метил	
HBV-CSU-011	Метил	
HBV-CSU-012	Метил	
HBV-CSU-013	Метил	
HBV-CSU-014	Метил	
HBV-CSU-015	Метил	
HBV-CSU-016	Метил	
HBV-CSU-017	Метил	
HBV-CSU-018	Метил	
HBV-CSU-019	Метил	

HBV-CSU-020	Метил	
HBV-CSU-024	Этил	
HBV-CSU-036	Метил	
HBV-CSU-040	Аллил	
HBV-CSU-045	Метил	
HBV-CSU-046	Метил	
HBV-CSU-047	Метил	
HBV-CSU-048	Метил	
HBV-CSU-049	Метил	
HBV-CSU-023_Int-1	Метил	

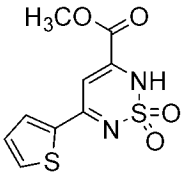
Синтез метил–2,4–диоксо–4–(тиофен–2–ил)бутаноата (3):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 26 г (77%, масштаб реакции составляет 20 г) в виде желтого твердого вещества. ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,68 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,10

(т, J=5,2 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,69 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_8O_4S$**: 212,01; **Наблюдаемое**: 212,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (4):

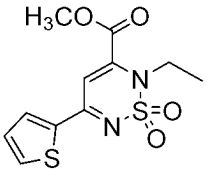


Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 8 г (62%, масштаб реакции составляет 10 г) в виде желтого твердого вещества. ТСХ: 20% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 11,50 (шс, 1H), 8,06 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,23 (т, J=4,0 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,87 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_8N_2O_4S_2$**: 271,99; **ЖХМС наблюдаемое**: 272,85 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (5):

Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для алкилирования, описанного выше, с получением 4 г (77%, масштаб реакции составляет 5 г) в виде желтого твердого вещества. ТСХ: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,23 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,32–7,30 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,50 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_{10}N_2O_4S_2$**: 286,01; **ЖХМС Наблюдаемое**: 286,94 $(M+1)^+$.

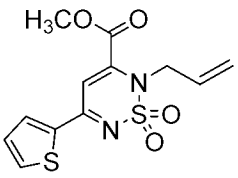
Метил–2–этил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (5):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для алкилирования, описанного выше, с получением 0,2 г (неочищенного продукта) в виде светло–желтого твердого вещества. ТСХ: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,93 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,21–7,19 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,32–4,25 (м, 2H), 1,32 (т, J=6,8 Гц, 3H), 3H слит с пиком растворителя; **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_{12}N_2O_4S_2$**: 300,02; **ЖХМС Наблюдаемое**: 300,90 $(M+1)^+$.

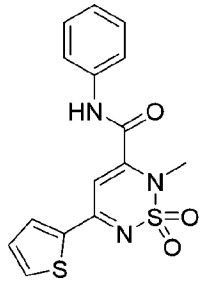
Метил–2–аллил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–

диоксид (5):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для алкилирования, описанного выше, с получением 0,13 г (45%, масштаб реакции составляет 0,25 г)) в виде желтого твердого вещества. ТСХ: 50% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,26 (дд, J=3,9, 1,3 Гц, 1H), 8,16–8,06 (м, 1H), 7,41 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,34–7,31 (м, 1H), 5,97–5,90 (м, 1H), 5,34–5,18 (м, 2H), 4,59–4,50 (м, 2H), 3,92 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{12}N_2O_4S_2$**: 312,02; **ЖХМС Наблюдаемое**: 312,95 $(M+1)^+$.

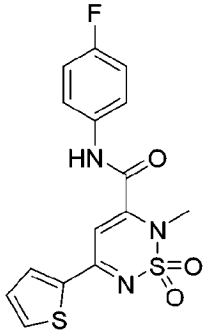
2–Метил–N–фенил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–006_Int)



HBV-CSU-006_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

N–(4–Фторфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–007_Int):

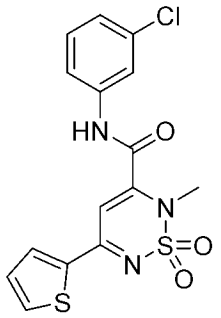


HBV-CSU-007_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

N–(3–Хлорфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–

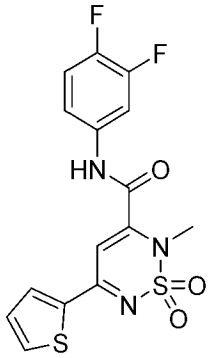
карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–010_Int):



HBV-CSU-010_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

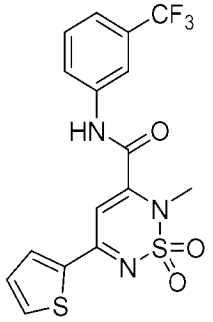
N–(3,4–Дифторфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–011_Int):



HBV-CSU-011_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

2–Метил–5–(тиофен–2–ил)–N–(3–(трифторметил)–фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–012_Int):

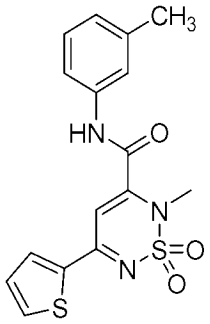


HBV-CSU-012_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и

соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

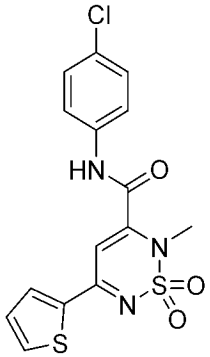
2–Метил–5–(тиофен–2–ил)–N–(м–толил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–013_Int):



HBV-CSU-013_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

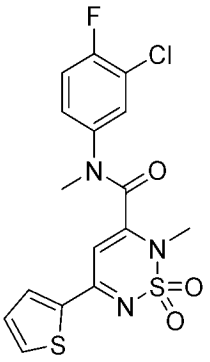
N–(4–Хлорфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–014_Int):



HBV-CSU-014_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

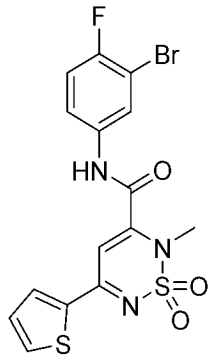
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–N,2–диметил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–015_Int):



HBV-CSU-015_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

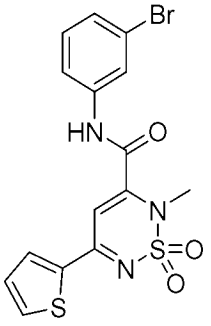
N–(3–Бром–4–фторфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–016_Int):



HBV-CSU-016_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

N–(3–Бромфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–017_Int):

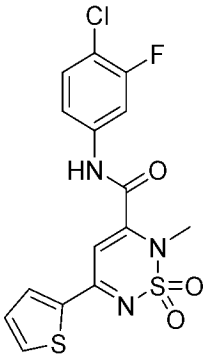


HBV-CSU-017_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и

соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

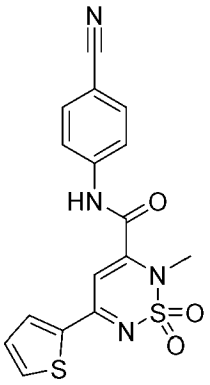
N–(4–Хлор–3–фторфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–018_Int):



HBV-CSU-018_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

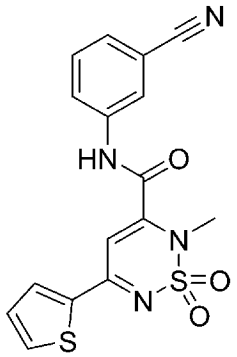
N–(4–Цианофенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–019_Int):



HBV-CSU-019_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

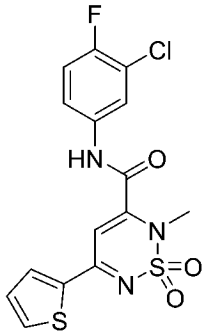
N–(3–Цианофенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–020_Int):



HBV-CSU-020_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего 5 и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

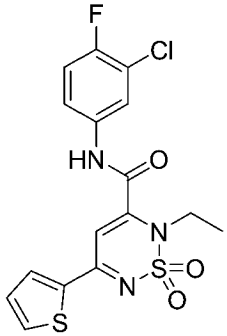
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–023_Int)



HBV-CSU-023_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

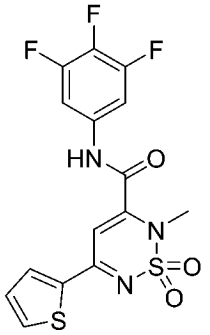
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–этил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–024_Int):



HBV-CSU-024_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

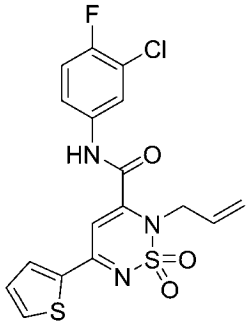
2–Метил–5–(тиофен–2–ил)–N–(3,4,5–трифторфенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–036_Int):



HBV-CSU-036_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

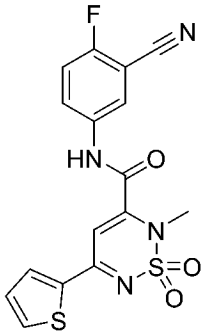
2–Аллил–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–040_Int):



HBV-CSU-040_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

N–(3–Циано–4–фторфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–045_Int):

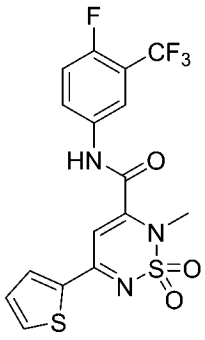


HBV-CSU-045_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике

(Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

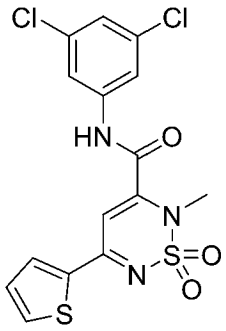
N–(4–Фтор–3–(трифторметил)фенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–046_Int):



HBV-CSU-046_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

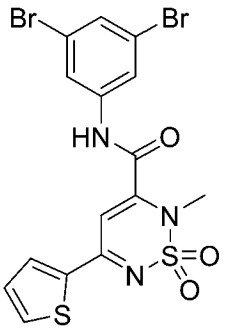
N–(3,5–Дихлорфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–047_Int):



HBV-CSU-047_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

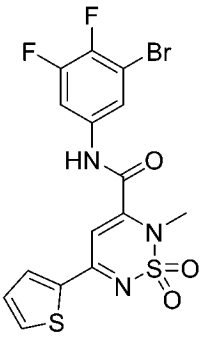
N–(3,5–Дибромфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–048_Int):



HBV-CSU-048_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

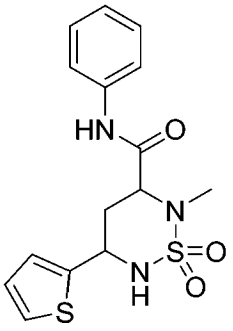
N–(3–Бром–4,5–дифторфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–049_Int):



HBV-CSU-049_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **5** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

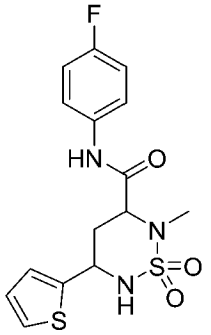
цис–2–Метил–H–фенил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–006):



HBV-CSU-006

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–006_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

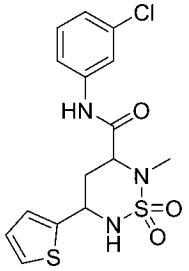
цис–N–(4–Фторфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–007):



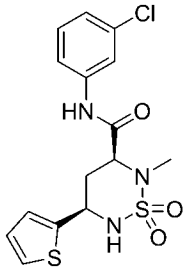
HBV-CSU-007

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–007_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлорфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–010 и HBV–CSU–010–ISO–I):



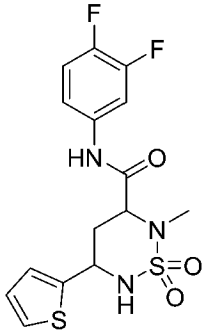
HBV-CSU-010



HBV-CSU-010-ISO-I

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–010_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

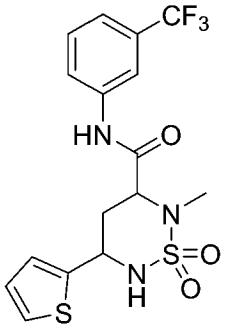
цис–N–(3,4–Дифторфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–011):



HBV-CSU-011

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–011_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

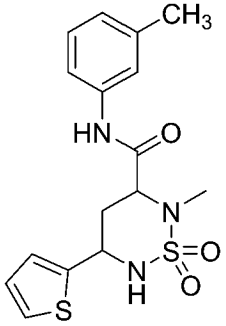
цис–2–Метил–5–(тиофен–2–ил)–N–(3–(трифтор–метил)фенил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–012):



HBV-CSU-012

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–012_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

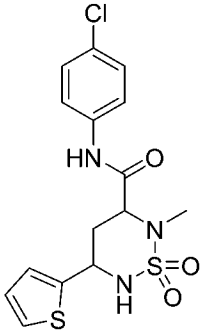
цис–2–Метил–5–(тиофен–2–ил)–N–(м–толил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–013):



HBV-CSU-013

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–013_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(4–Хлорфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–014):

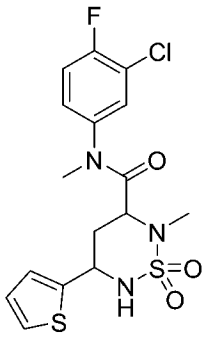


HBV-CSU-014

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике,

описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–014_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

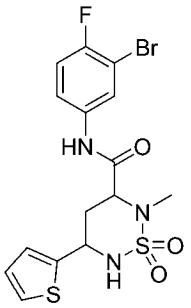
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–N–2–диметил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–015):



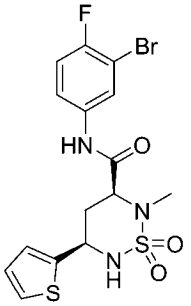
HBV-CSU-015

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–015_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Бром–4–фторфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–016 и HBV–CSU–016–ISO–I):



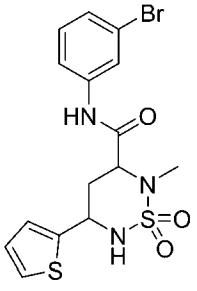
HBV-CSU-016



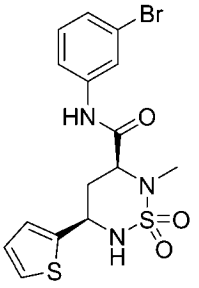
HBV-CSU-016-ISO-I

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–016_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Бромфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–017 и HBV–CSU–017–ISO–I):



HBV-CSU-017

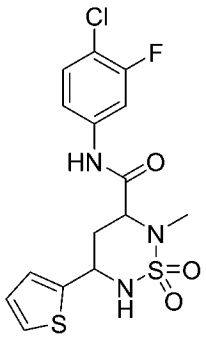


HBV-CSU-017-ISO-I

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике,

описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–017_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

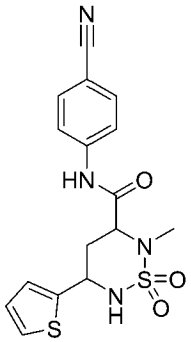
цис–N–(4–Хлор–3–фторфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–018):



HBV-CSU-018

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–018_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

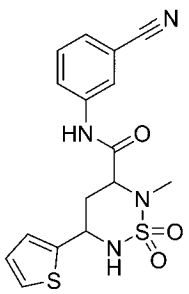
цис–N–(4–Цианофенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–019):



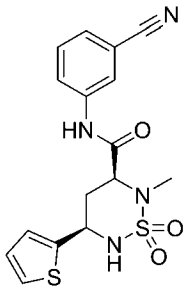
HBV-CSU-019

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–019_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Цианофенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–020 и HBV–CSU–020–ISO–I):



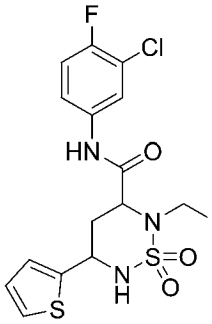
HBV-CSU-020



HBV-CSU-020-ISO-I

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–020_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

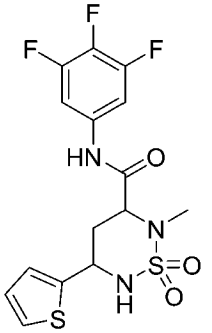
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–этил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–024):



HBV-CSU-024

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–24_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

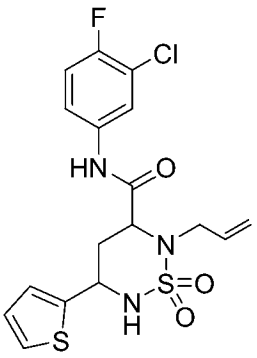
цис–2–Метил–5–(тиофен–2–ил)–N–(3,4,5–трифтор–фенил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–036):



HBV-CSU-036

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–36_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

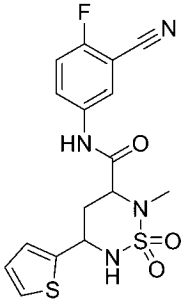
цис–2–Аллил–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–040):



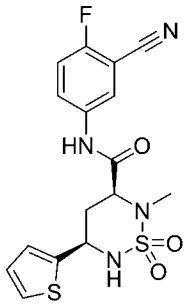
HBV-CSU-040

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–40_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Циано–4–фторфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–045 и HBV–CSU–045–ISO–I):



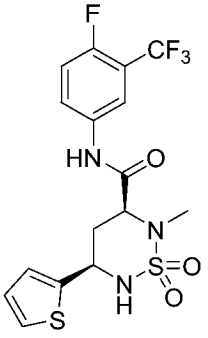
HBV-CSU-045



HBV-CSU-045-ISO-I

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–45_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(4–Фтор–3–(трифторметил)фенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–046–ISO–I):

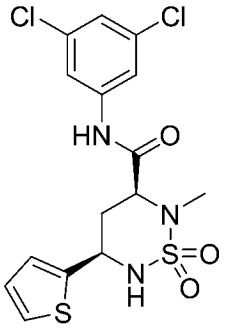


HBV-CSU-046-ISO-I

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–46_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3,5–Дихлорфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–

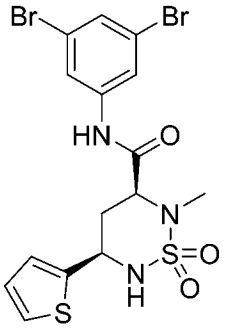
карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–047–ISO–I):



HBV-CSU-047-ISO-I

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–47_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

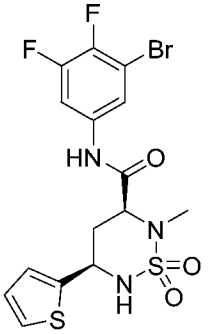
цис–N–(3,5–Дибромфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–048–ISO–I):



HBV-CSU-048-ISO-I

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–48_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Бром–4,5–дифторфенил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–049–ISO–I):



HBV-CSU-049-ISO-I

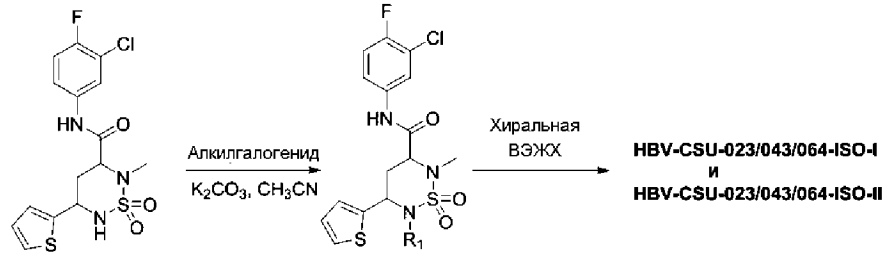
Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–**

49_Int (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 2:

Общая схема синтеза производных 5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида с различными N–алкилами на C–6:

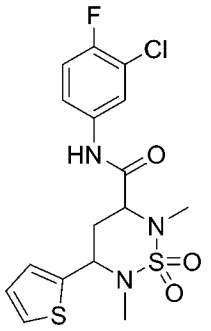
Схема 2



HBV-CSU-023_Int 1

R_1=Me, HBV-CSU-023
R_1=-$(CH_2)_2$-NMe_2, HBV-CSU-043
R_1=-$(CH_2)_2$-OMe, HBV-CSU-064

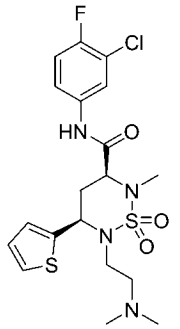
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2,6–диметил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–023):



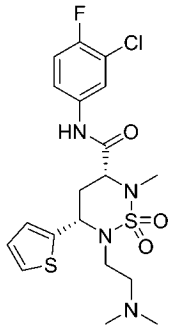
HBV-CSU-023

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–023_Int 1** (0,15 г, 0,372 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) при 0°C добавляли K_2CO_3 (0,154 г, 1,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этому раствору добавляли MeI (0,063 г, 0,446 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–6–(2–(диметиламино)–этил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–043–ISO–I и ISO–II):



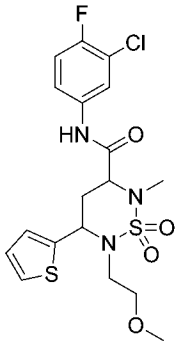
HBV-CSU-043-ISO-I



HBV-CSU-043-ISO-II

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–023_Int–I** (0,25 г, 0,621 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) K_2CO_3 (0,257 г, 1,86 ммоль) и добавляли гидрохлорид 2–хлор–N, N–диметилэтан–1–амина (0,107 г, 0,745 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме, и неочищенное полученное соединение очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ с получением требуемого соединения (25 мг, 8,41%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1); (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–6–(2–метоксиэтил)–2–метил–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–064):

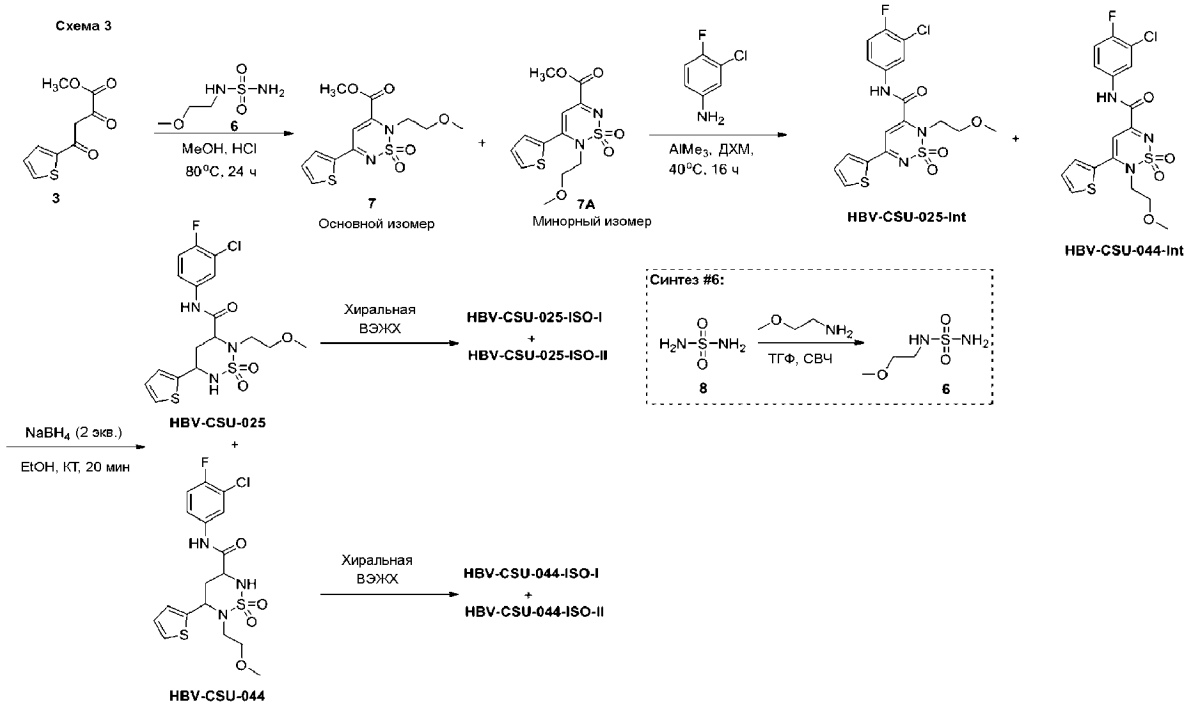


HBV-CSU-064

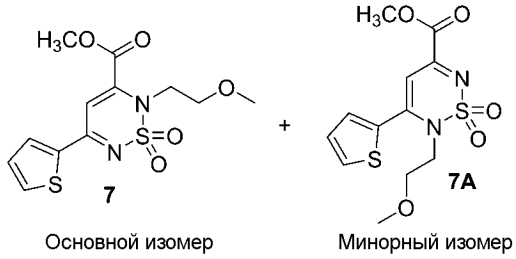
К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–023_Int 1** (0,05 г, 0,123 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) при 0°C добавляли K_2CO_3 (0,051 г, 0,371 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этому раствору добавляли 1–бром–2–метоксиэтан (0,034 г, 0,247 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 3:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(2–метоксиэтил)–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–25, HBV–CSU–025–ISO–I и II) и цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–6–(2–метоксиэтил)–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–044–ISO–I и II):



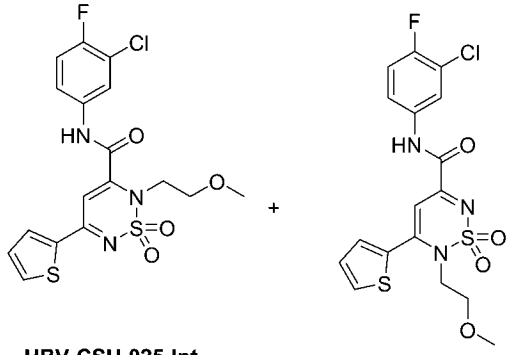
Метил–2–(2–метоксиэтил)–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (7) и метил–2–(2–метоксиэтил)–3–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–5–карбоксилат–1,1–диоксид (7A):



В перемешиваемый раствор соединения **3** (5 г, 23,58 ммоль) и соединения **6** (3,6 г, 23,58 ммоль) в MeOH (40 мл), в закрытой пробирке, пропускали газообразный HCl (полученный из хлорида натрия+H_2SO_4) в течение 2 ч при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в 80°C в течение 24 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 15% EtOAc/гексана с получением смеси соединений **7** и **7A** (1 г, 13%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,6); ЖХМС **Вычислено для $C_9H_8N_2O_4S_2$**: 330,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 330,95 $(M+1)^+$.

N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–метоксиэтил)–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–025_Int) и N–(3–хлор–4–

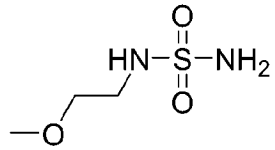
фторфенил)–2–(2–метоксиэтил)–3–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–5–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–044_Int):



HBV-CSU-025-Int + HBV-CSU-044-Int

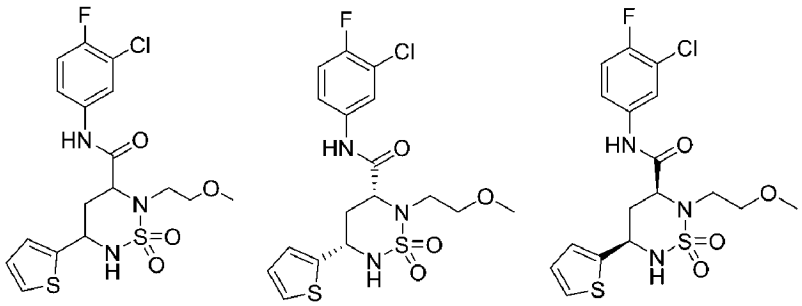
Указанные выше в заголовке соединения выделяли в виде неразделяемой смеси соединений согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **7/7A** и соответствующего амина. Образование целевого продукта подтверждали с помощью ЖХМС. **ЖХМС Вычислено для $C_{17}H_{15}ClFN_3O_4S_2$**: 443,02; **ЖХМС наблюдаемое**: 444,04 $(M+1)^+$.

N–(2–метоксиэтил)сульфамид (6):



К перемешиваемому раствору Сульфамида (1 г, 10,42 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 2–метоксиэтан–1–амин (0,78 г, 10,41 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 100°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **6** (6,05 г, 75,43%) в виде бесцветного масла. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,5); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 6,48 (шс, 3H), 3,40–3,32 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,02–2,99 (м, 2H).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–метоксиэтил)–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–025, HBV–CSU–025–ISO–I и HBV–CSU–025–ISO–II):

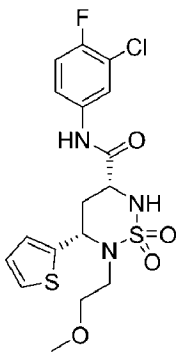


HBV-CSU-025 HBV-CSU-025-ISO-I HBV-CSU-025-ISO-II

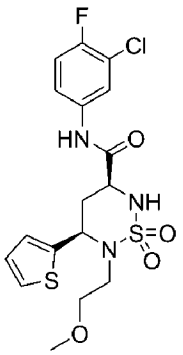
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике,

описанной выше для восстановления, при использовании соответствующей неразделяемой смеси **HBV–CSU–025_Int/HBV–CSU–044_Int**. Региоизомеры разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ и затем подвергали разделению с помощью хиральной ВЭЖХ (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–6–(2–метоксиэтил)–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–044–ISO–I и HBV–CSU–044–ISO–II):



HBV-CSU-044-ISO-I

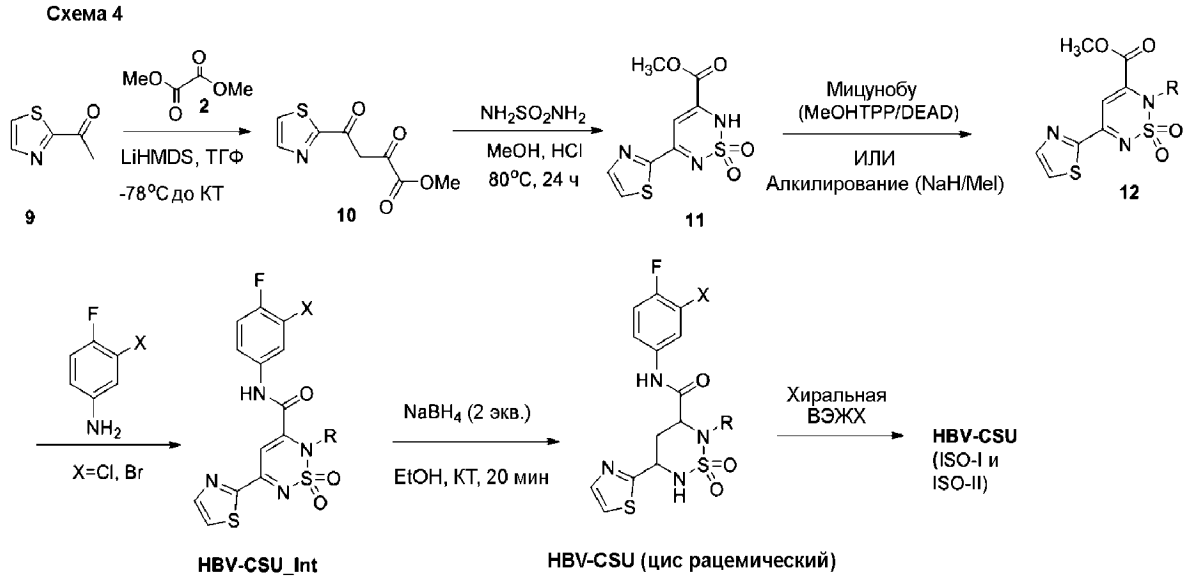


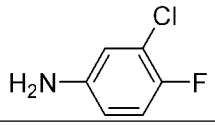
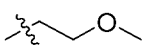
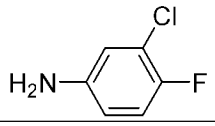
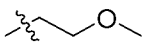
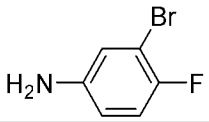
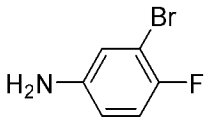
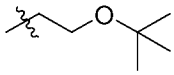
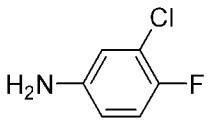
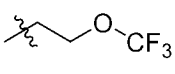
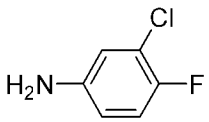
HBV-CSU-044-ISO-II

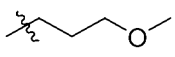
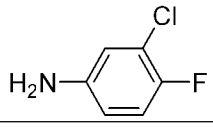
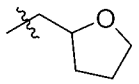
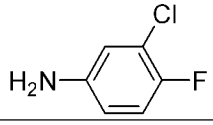
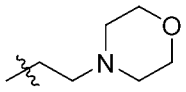
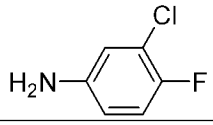
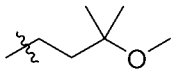
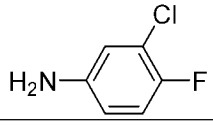
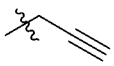
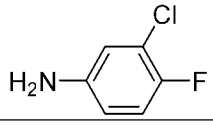
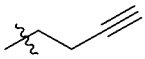
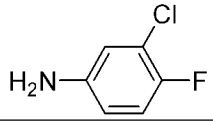
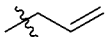
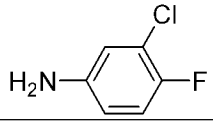
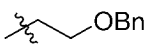
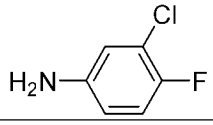
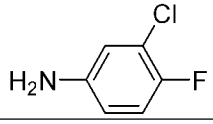
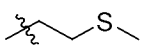
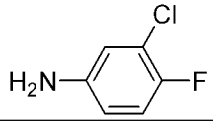
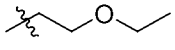
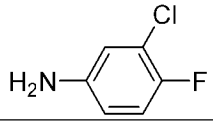
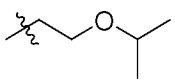
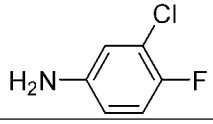
Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании неразделяемой смеси **HBV–CSU–025_Int/HBV–CSU–044_Int**. Региоизомеры разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ и затем подвергали разделению с помощью хиральной ВЭЖХ (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 4:

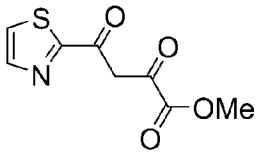
Общая схема синтеза производных 5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида с различными N–алкилами на C–6:



Целевое соединение	Вариант R	Анилин (X=Br/Cl)	Стадия 3	Стадия 4
HBV-CSU-027	Метил		Алкилирование (Метод A)	Амидирование (Метод A)
HBV-CSU-058			Алкилирование (Метод A)	Амидирование (Метод A)
HBV-CSU-059			Алкилирование (Метод A)	Амидирование (Метод A)
HBV-CSU-060	Метил		Алкилирование (Метод A)	Амидирование (Метод A)
HBV-CSU-071			Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод C)
HBV-CSU-072			Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод B)

HBV-CSU-077			Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод B)
HBV-CSU-079			Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод A)
HBV-CSU-082			Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод C)
HBV-CSU-083			Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод B)
HBV-CSU-089			Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод B)
HBV-CSU-090			Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод A)
HBV-CSU-094			Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод B)
HBV-CSU-095			Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод B)
HBV-CSU-108	PMB		Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод B)
HBV-CSU-109			Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод C)
HBV-CSU-142			Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод C)
HBV-CSU-143			Мицунобу (Метод B)	Амидирование (Метод C)

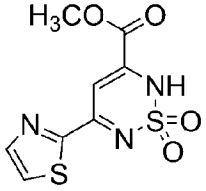
Метил–2,4–диоксо–4–(тиазол–2–ил)бутаноат (10):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 11 г (66%, масштаб реакции составляет 10 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,2); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,92–7,82 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 3,68 (с, 3H); **ЖХМС**

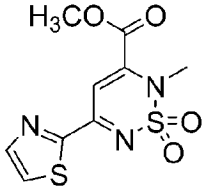
Вычислено для $C_8H_7NO_4S$: 213,01; **Наблюдаемое:** 213,97 $(M+1)^+$.

Метил–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (11):



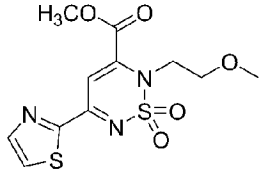
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 4 г (45%, масштаб реакции составляет 7 г) в виде светло–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)** δ 11,13 (шс, 1H), 7,99 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 3,80 (с, 3H); **ЖХМС наблюдаемое для $C_8H_7N_3O_4S_2$**: 273,85 $(M+1)^+$.

Метил–2–метил–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



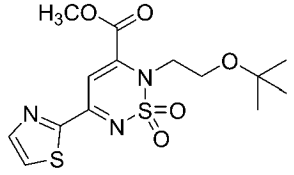
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для алкилирования, описанного выше, с получением 1,3 г (80%, масштаб реакции составляет 1,5 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 50% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4); **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,56 (с, 3H); **ЖХМС наблюдаемое для $C_9H_9N_3O_4S_2$**: 287,00, **Наблюдаемое**: 287,90 $(M+1)^+$.

Метил–2–(2–метоксиэтил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



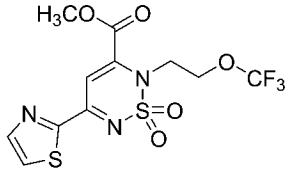
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода С для алкилирования, описанного выше, с получением 1,1 г (45,3%, масштаб реакции составляет 2 г). **ЖХМС наблюдаемое для $C_{11}H_{13}N_3O_5S_2$**: 331,03, **Наблюдаемое**: 332 $(M+1)^+$.

Метил–2–(2–(трет–бутокси)этил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



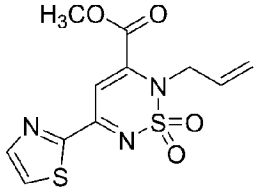
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 2,5 г (61%, масштаб реакции составляет 3 г). **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 500 МГц)**: δ 8,30 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,29 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,38 (т, J=4,9 Гц, 2H), 0,94 (с, 9H).

Метил–5–(тиазол–2–ил)–2–(2–(трифторметокси)–этил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



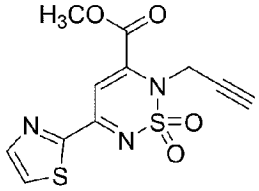
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 0.7 г (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 0,5 г). **ЖХМС наблюдаемое для $C_{11}H_{10}F_3N_3O_5S_2$**: 385,00, **Наблюдаемое**: 385,95 $(M+1)^+$.

Метил–2–аллил–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



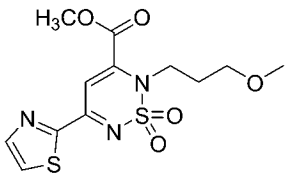
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода A для алкилирования, описанного выше, с получением 0,85 г (74,56%, масштаб реакции 1 г/также наблюдали трансэтерифицированный продукт, который использовали в виде смеси в следующей стадии); **ЖХМС наблюдаемое для $C_{11}H_{11}N_3O_4S_2$**: 313,02, **Наблюдаемое**: 313,6 $(M+1)^+$.

Метил–2–(проп–2–ин–1–ил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



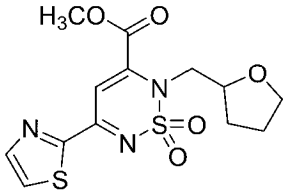
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 0,75 г (66,37%, масштаб реакции составляет 1 г); **ЖХМС наблюдаемое для $C_{11}H_9N_3O_4S_2$**: 311,00, **Наблюдаемое**: 311,95 $(M+1)^+$.

Метил–2–(3–метоксипропил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



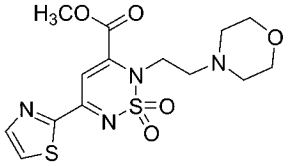
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 1,5 г (59,28%, масштаб реакции составляет 2 г); **ЖХМС наблюдаемое для $C_{12}H_{15}N_3O_5S_2$**: 345,05, **Наблюдаемое**: 346 $(M+1)^+$.

Метил–2–((тетрагидрофуран–2–ил)метил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



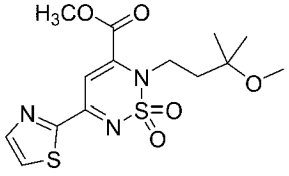
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 0,4 г (61%, масштаб реакции составляет 0,5 г). **^{1}H–ЯМР (500 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,31 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 4,32–4,27 (м, 1H), 4,24–4,14 (м, 1H), 3,99–3,93 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,61–3,54 (м, 1H), 3,47–3,41 (м, 1H), 1,96–1,85 (м, 1H), 1,78–1,58 (м, 2H), 1,51–1,42 (м, 1H).

Метил–2–(2–морфолиноэтил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



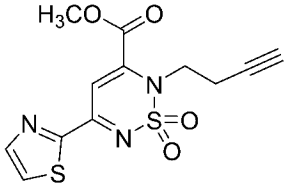
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 150 мг (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 1,5 г). **ЖХМС наблюдаемое для $C_{14}H_{18}N_4O_5S_2$**: 386,07, **Наблюдаемое**: 387,20 $(M+1)^+$.

Метил–2–(3–метокси–3–метилбутил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



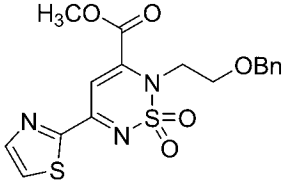
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 1,5 г (55%, масштаб реакции составляет 1,73 г). **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,30 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,04–3,98 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 2,03–1,96 (м, 2H), 1,12 (с, 6H).

Метил–2–(бут–3–ин–1–ил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



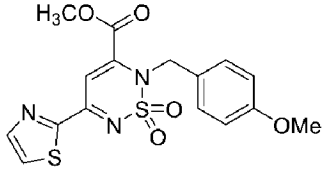
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 310 мг (26%, масштаб реакции составляет 1 г). **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,32 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,25 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,21 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,00 (т, J=2,6 Гц, 1H), 2,65 (тд, J=7,0, 2,6 Гц, 2H); **ЖХМС наблюдаемое для $C_{12}H_{11}N_3O_4S_2$**: 325,02, **Наблюдаемое**: 326,10 $(M+1)^+$.

Метил–2–(2–(бензилокси)этил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



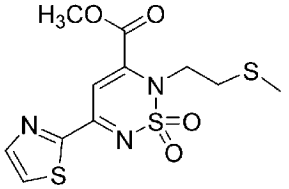
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 780 мг (17,7%, масштаб реакции составляет 2 г); **ЖХМС наблюдаемое для $C_{17}H_{17}N_3O_5S_2$**: 407,06, **Наблюдаемое**: 408,05 $(M+1)^+$.

Метил–2–(4–метоксибензил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



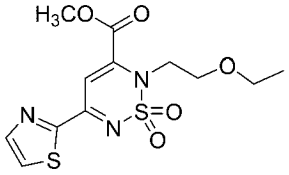
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 900 мг (24,32%, масштаб реакции составляет 2 г). **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,32 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,72 (с, 3H).

Метил–2–(2–(метилтио)этил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



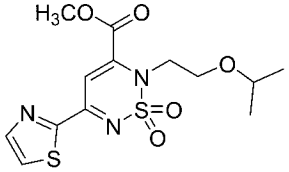
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 1,5 г (60%, масштаб реакции составляет 2 г). **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: 8,31 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,23 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,83 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,04 (с, 3H); **ЖХМС наблюдаемое для $C_{11}H_{13}N_3O_4S_3$**: 347,01, **Наблюдаемое**: 347,10 $(M+1)^+$.

Метил–2–(2–этоксиэтил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



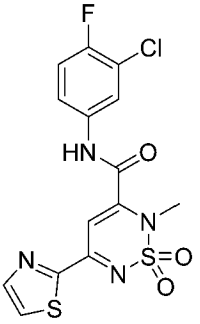
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 1,3 г (52%, масштаб реакции составляет 2 г). **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,31 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,25 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,29 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,49 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,30 (к, J=7,4 Гц, 2H), 0,97 (т, J=7,0 Гц, 3H); **ЖХМС наблюдаемое для $C_{12}H_{15}N_3O_5S_2$**: 345,05, **Наблюдаемое**: 346,10 $(M+1)^+$.

Метил–2–(2–изопропоксиэтил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (12):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 1,3 г (66%, масштаб реакции составляет 1,5 г). **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,31 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,29 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,46 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,43–3,35 (м, 1H), 0,92 (д, J=6,0 Гц, 6H); **ЖХМС наблюдаемое для $C_{13}H_{17}N_3O_5S_2$**: 359,06, **Наблюдаемое**: 359,90 $(M+1)^+$.

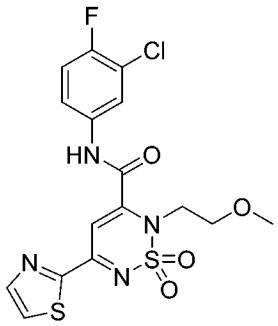
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–027_Int):



HBV-CSU-027-Int

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина. Образование целевого продукта подтверждали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии. **ЖХМС наблюдаемое для $C_{14}H_{10}ClFN_4O_3S_2$**: 399,99, **Наблюдаемое**: 400,90 $(M+1)^+$.

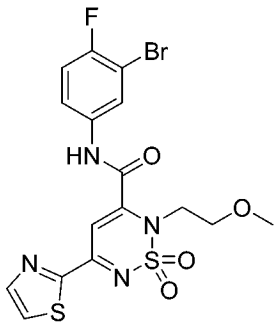
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–метоксиэтил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–058_Int):



HBV-CSU-058-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

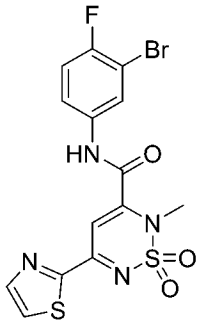
N–(3–Бром–4–фторфенил)–2–(2–метоксиэтил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–059_Int):



HBV-CSU-059-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

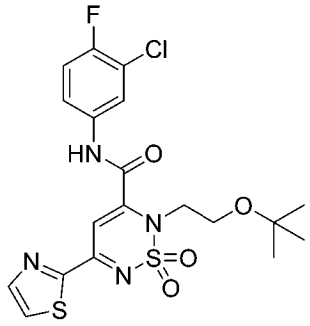
N–(3–бром–4–фторфенил)–2–метил–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–060_Int):



HBV-CSU-060-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод A), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

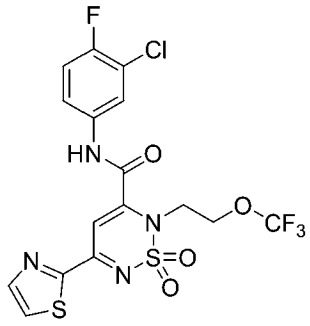
2–(трет–Бутокси)этил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–071_Int):



HBV-CSU-071-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод C), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

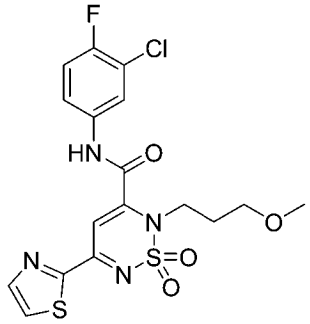
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–2–(2–(трифтор–метокси)этил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–072_Int):



HBV-CSU-072-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

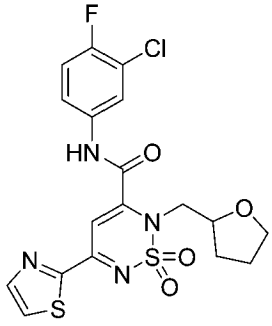
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(3–метоксипропил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–077_Int):



HBV-CSU-077-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

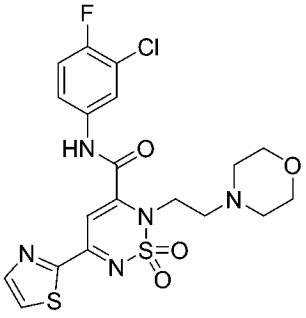
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–((тетрагидрофуран–2–ил)метил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–079_Int):



HBV-CSU-079-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод A), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–морфолиноэтил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–082_Int):

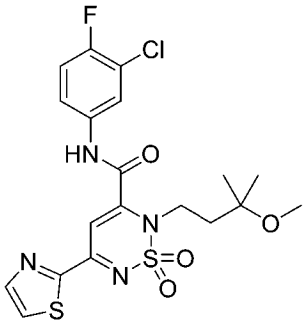


HBV-CSU-082-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод C), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12**

и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

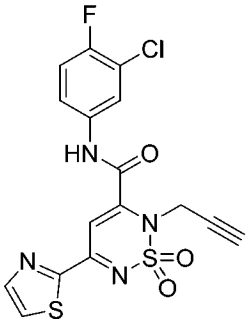
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(3–метокси–3–метилбутил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–083_Int):



HBV-CSU-083-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

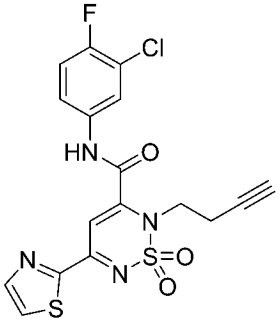
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(проп–2–ин–1–ил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–089_Int):



HBV-CSU-089-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

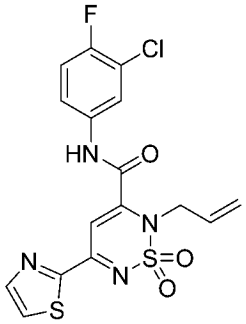
2–(Бут–3–ин–1–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–090_Int):



HBV-CSU-090-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод A), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

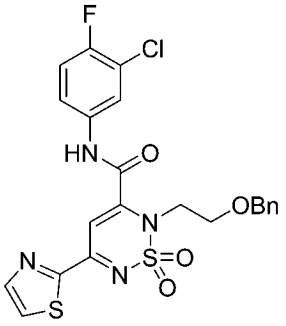
2–Аллил–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–094_Int):



HBV-CSU-094-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод A), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

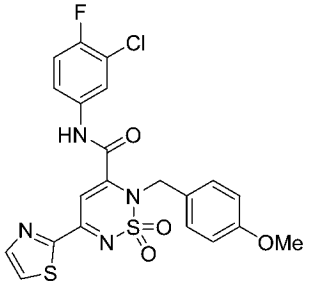
2–(2–(Бензилокси)этил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–095_Int):



HBV-CSU-095-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

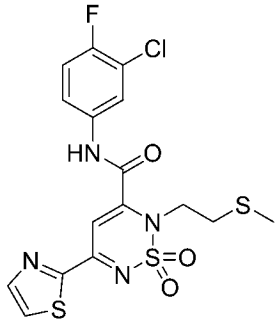
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(4–метоксибензил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–108_Int):



HBV-CSU-108-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

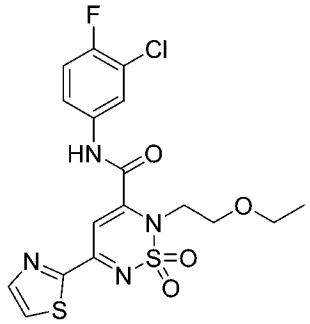
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–(метилтио)этил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–109_Int):



HBV-CSU-109-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод C), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

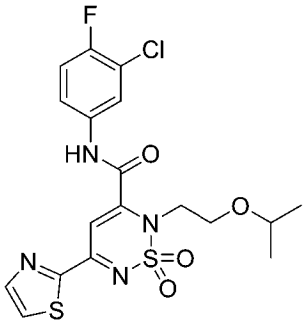
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–этоксиэтил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–142_Int):



HBV-CSU-142-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод C), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

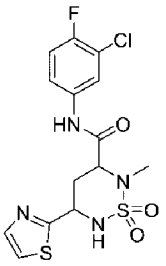
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–изопропоксиэтил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–143_Int):



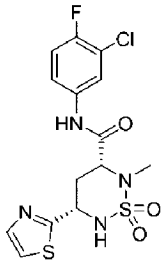
HBV-CSU-143-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод C), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **12** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

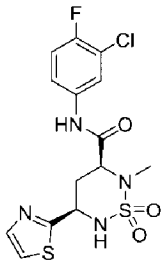
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–027, HBV–CSU–027–ISO–I и HBV–CSU–027–ISO–II):



HBV-CSU-027



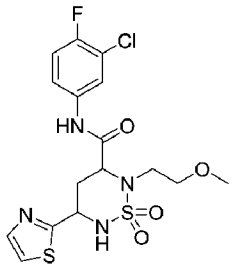
HBV-CSU-027-ISO-I



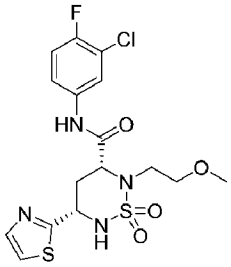
HBV-CSU-027-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего HBV–CSU–027_Int (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

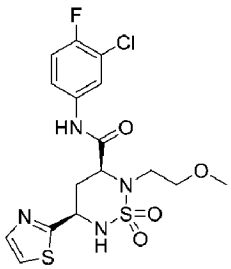
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–метоксиэтил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–058, HBV–CSU–058–ISO–I и HBV–CSU–058–ISO–II):



HBV-CSU-058



HBV-CSU-058-ISO-I

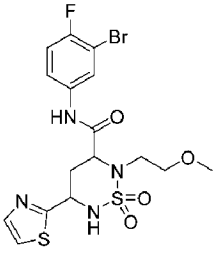


HBV-CSU-058-ISO-II

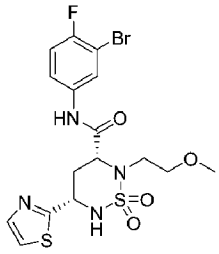
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–058_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Бром–4–фторфенил)–2–(2–метоксиэтил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–

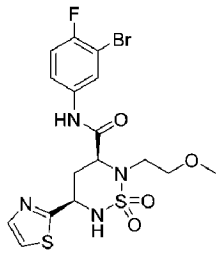
тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–059, HBV–CSU–059–ISO–I и HBV–CSU–059–ISO–II):



HBV-CSU-059



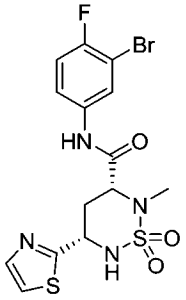
HBV-CSU-059-ISO-I



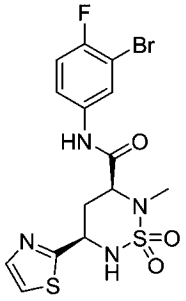
HBV-CSU-059-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–059_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Бром–4–фторфенил)–2–метил–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–060–ISO–I и HBV–CSU–060–ISO–II):



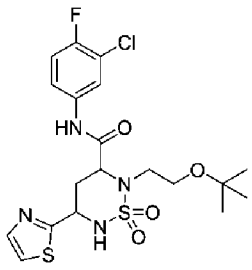
HBV-CSU-060-Изомер I



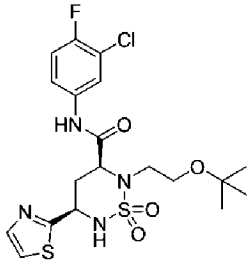
HBV-CSU-060-Изомер II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–060_Int**. Разделение с помощью хиральной ВЭЖХ давало целевое соединение (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

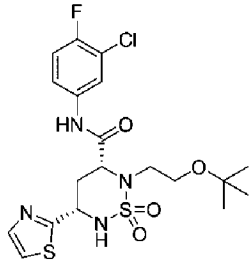
цис–2–(2–(трет–Бутокси)этил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–071, HBV–CSU–071–ISO–I и HBV–CSU–071–ISO–II):



HBV-CSU-071



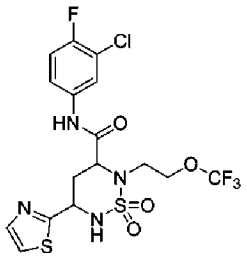
HBV-CSU-071-ISO-I



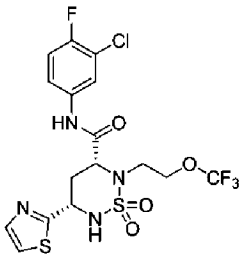
HBV-CSU-071-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–071_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

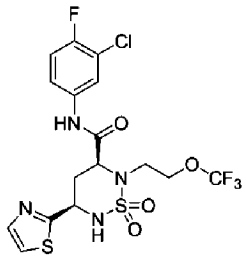
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–2–(2–(трифторметокси)этил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–072, HBV–CSU–072–ISO–I и HBV–CSU–072–ISO–II):



HBV-CSU-072



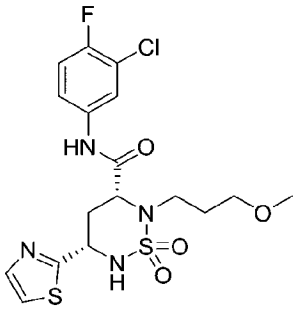
HBV-CSU-072-ISO-I



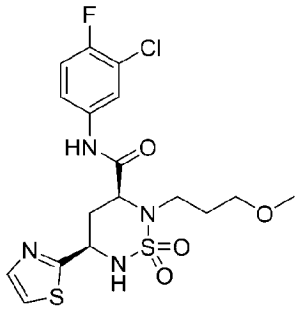
HBV-CSU-072-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–072_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(3–метоксипропил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–077–ISO–I и HBV–CSU–077–ISO–II):



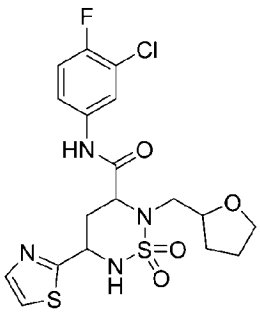
HBV-CSU-077-ISO-I



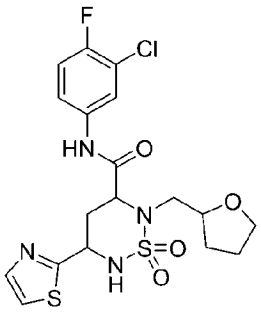
HBV-CSU-077-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–077_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–((тетрагидрофуран–2–ил)метил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–079–Rac–A и HBV–CSU–079–Rac–B):



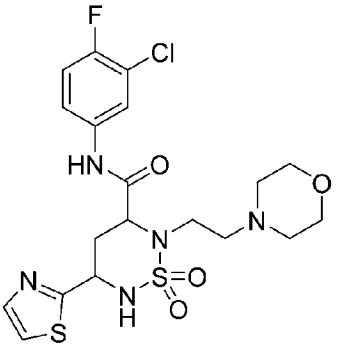
HBV-CSU-079-Rac-A



HBV-CSU-079-Rac-B

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–079_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

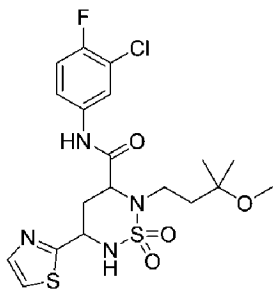
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–морфолиноэтил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–082):



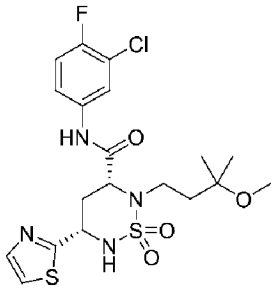
HBV-CSU-082

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–082_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

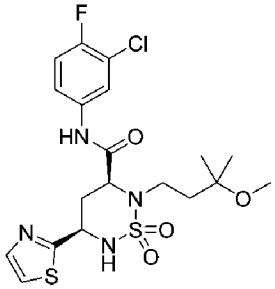
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(3–метокси–3–метилбутил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–083, HBV–CSU–083–ISO–I и HBV–CSU–083–ISO–II):



HBV-CSU-083



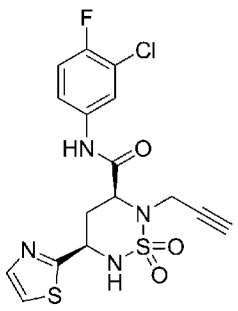
HBV-CSU-083-ISO-I



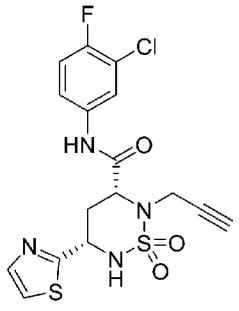
HBV-CSU-083-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–083_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(проп–2–ин–1–ил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–089–ISO–I и HBV–CSU–089–ISO–II):



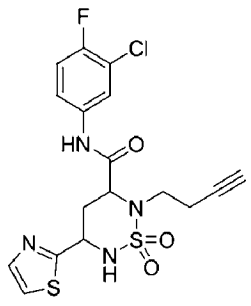
HBV-CSU-089-ISO-I



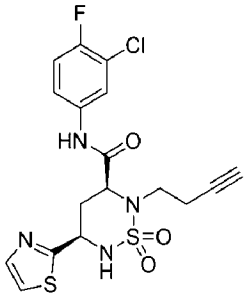
HBV-CSU-089-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–089_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

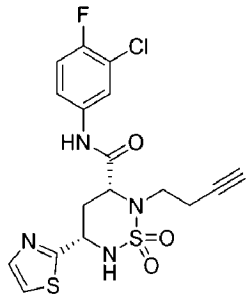
цис–2–(Бут–3–ин–1–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–090, HBV–CSU–090–ISO–I, HBV–CSU–090–ISO–II):



HBV-CSU-090



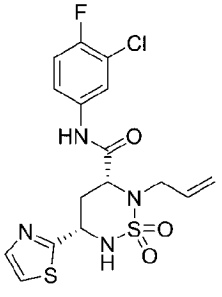
HBV-CSU-090-ISO-I



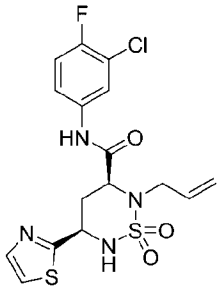
HBV-CSU-090-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–090_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–2–Аллил–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–094–ISO–I и HBV–CSU–094–ISO–II):



HBV-CSU-094-ISO-I

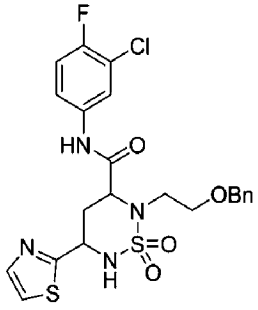


HBV-CSU-094-ISO-II

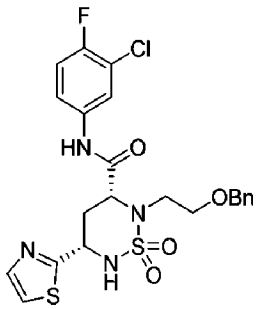
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–094_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–2–(2–(Бензилокси)этил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–

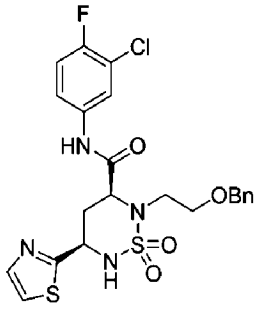
тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–095, HBV–CSU–095–ISO–I и HBV–CSU–095–ISO–II):



HBV-CSU-095



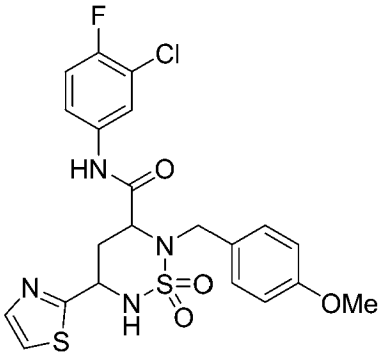
HBV-CSU-095-ISO-I



HBV-CSU-095-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–095_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

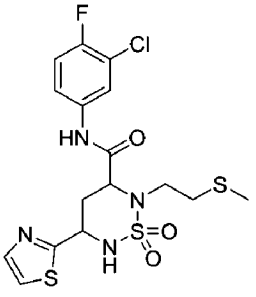
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(4–метоксибензил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–108):



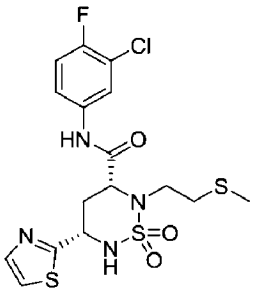
HBV-CSU-108

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–108_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

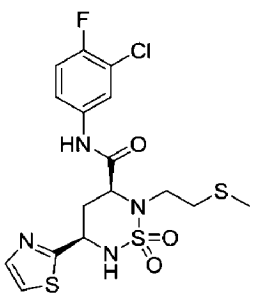
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–(метилтио)этил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–109, HBV–CSU–109–ISO–I и HBV–CSU–109–ISO–II):



HBV-CSU-109



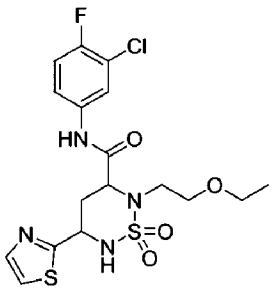
HBV-CSU-109-ISO-I



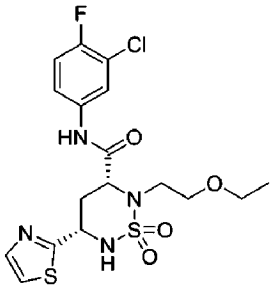
HBV-CSU-109-ISO-II

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–109_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

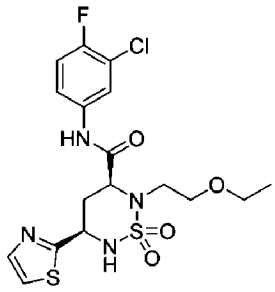
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–этоксиэтил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–142, HBV–CSU–142–ISO–I и HBV–CSU–142–ISO–II):



HBV-CSU-142



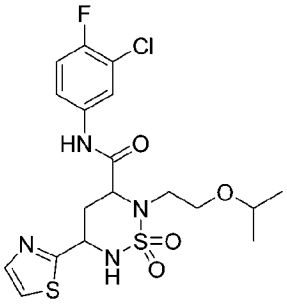
HBV-CSU-142-ISO-I



HBV-CSU-142-ISO-II

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–142_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–изопропоксиэтил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–143):



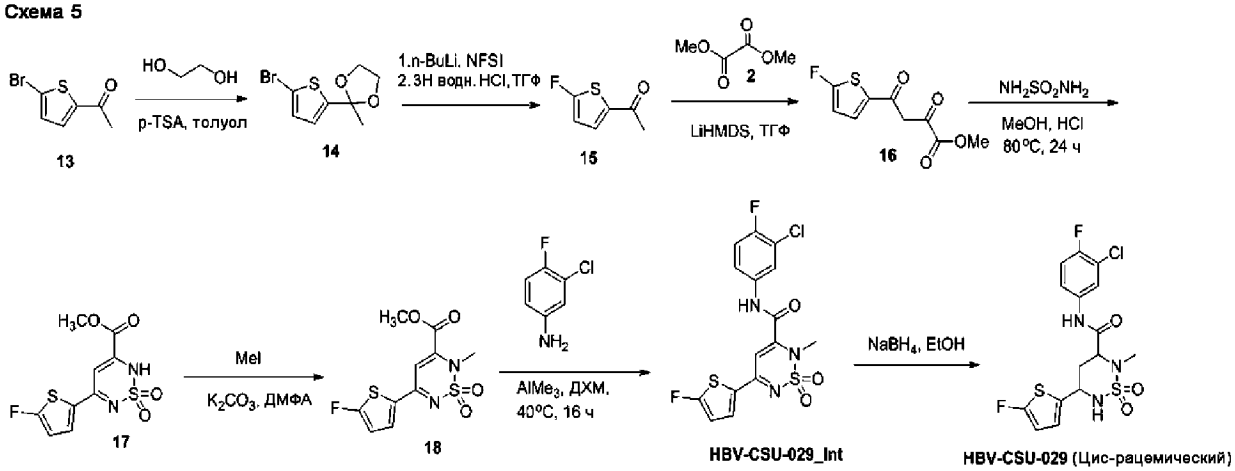
HBV-CSU-143

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–143_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

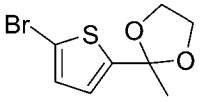
Схема 5:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(5–фтортиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–029–ISO–I):

Схема 5

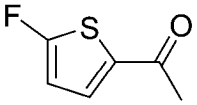


2–(5–Бромтиофен–2–ил)–2–метил–1,3–диоксолан (14):



К перемешиваемому раствору соединения **13** (5 г, 24,39 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли p–TSA (0,413 г, 2,43 ммоль) и этан–1,2–диол (6,04 г, 97,56 ммоль) и нагревали реакцию с обратным холодильником в течение 24 ч при использовании прибора Дина–Старка. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором; сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **14** (2,7 г, 44,33%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,6); **^{1}H–ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц)**: δ 6,92 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,08–3,95 (м, 4H), 7,78 (с, 3H).

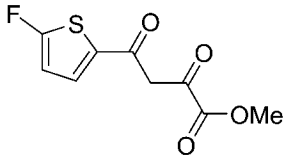
1–(5–Фтортиофен–2–ил)этан–1–он (15):



К перемешиваемому раствору соединения **14** (5 г, 20 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) при –78°C под атмосферой Ar по каплям добавляли n–BuLi (2,5 M, 13,04 мл, 30 ммоль) и перемешивали при такой же температуре в течение 45 мин. К этому раствору при –78°C медленно добавляли NFSI, растворенный в сухом ТГФ (10 мл) (8,19 г, 26 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали нас. раствор NH_4Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором; сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 2% EtOAc/гексана с получением фторзамещенного соединения (2,7 г). К перемешиваемому раствору полученного выше фторзамещенного соединения (2,7 г, 14,36 ммоль) в ТГФ (20

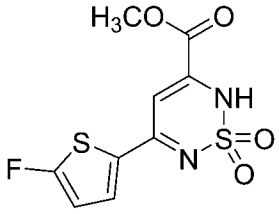
мл) добавляли 3Н HCl (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором; сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **15** (2,2 г, неочищенный продукт) в виде светло–коричневого масла. **ТСХ**: 10% EtOAc/гексан (R_f: 0,4); **^{1}Н–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,40 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 6,55 (дд, J=4,0, 1,2 Гц, 1Н), 2,51 (с, 3Н).

Метил–4–(5–фтортиофен–2–ил)–2,4–диоксобутаноат (16):



К перемешиваемому раствору соединения **15** (2,3 г, 15,97 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) при –78°С под атмосферой Ar добавляли LiHMDS (1М в ТГФ, 20,76 мл, 20,76 ммоль) и перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. К этому раствору по каплям при –78°С добавляли Соединение **2** (2,45 г, 20,76 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой; образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрования, промывали этилацетатом, затем диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении с получением соединения **16** (2,7 г, 62,64%) в виде желтого твердого вещества (**Примечание**: **16** выделяли в форме енола и использовали в таком виде в следующей стадии). **ТСХ**: 10% MeOH в ДХМ (R_f: 0,1); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_7FO_4S$**: 230,0; **Наблюдаемое**: 230,88 $(M+1)^+$.

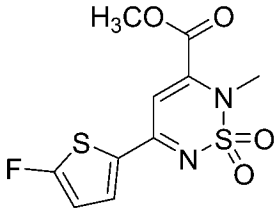
Метил–5–(5–фтортиофен–2–ил)–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (17):



В перемешиваемый раствор соединения **16** (2,5 г, 10,86 ммоль) и сульфамида (1,25 г, 10,86 ммоль) в MeOH (30 мл), в закрытой пробирке, пропускали газообразный HCl (полученный из хлорида натрия+H_2SO_4) в течение 2 ч при 0°С. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°С в течение 24 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°С и фильтровали. Твердое вещество промывали холодным метанолом и сушили в вакууме с получением соединения **17** (1,8 г, 57,14%) **ЖХМС Вычислено для $C_9H_7FN_2O_4S_2$**: 289,98; **ЖХМС наблюдаемое**: 290,94 $(M+1)^+$.

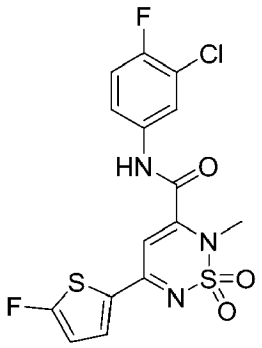
Метил–5–(5–фтортиофен–2–ил)–2–метил–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–

1,1–диоксид (18):



К перемешиваемому раствору соединения **17** (1,2 г, 4,14 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C добавляли K_2CO_3 (1,8 г, 12,41 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этому раствору добавляли MeI (1,22 г, 8,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором; сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **18** (0,4 г, 32%) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,7); **^{1}Н–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,13–8,11 (м, 1Н), 7,33 (с, 1Н), 7,05–7,04 (м, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,49 (с, 3Н); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_9FN_2O_4S_2$**: 304,00; **ЖХМС наблюдаемое**: 304,85 $(M+1)^+$.

N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–фтортиофен–2–ил)–2–метил–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–029_Int):

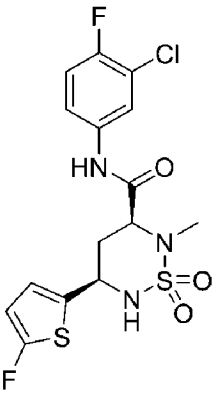


HBV-CSU-029_Int

К перемешиваемому раствору соединения **18** (0,287 г, 1,97 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C под атмосферой Ar добавляли $AlMe_3$ (2М в толуоле, 0,986 мл, 1,97 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 10 мин и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. К этому раствору при 0°C под атмосферой Ar добавляли анилин (0,2 г, 0,657 ммоль) и нагревали полученную реакционную смесь с обратным холодильником при 40°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C, медленно приливали 1Н раствор HCl и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле, после чего растирали с диэтиловым эфиром с получением соединения **HBV–CSU–029_Int** (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–фтортиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–029–ISO–I):



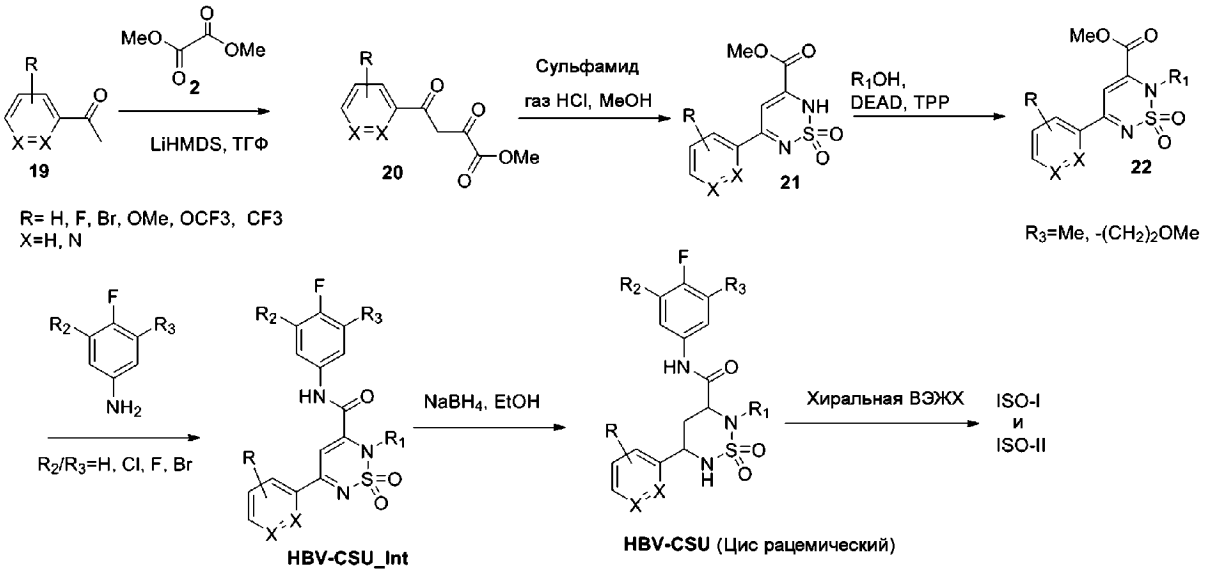
HBV-CSU-029-ISO-I

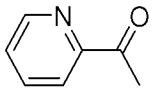
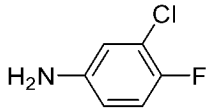
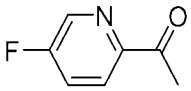
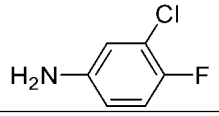
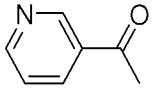
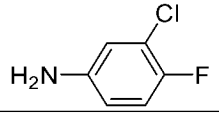
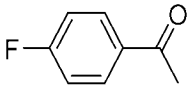
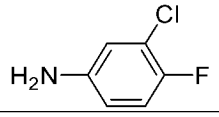
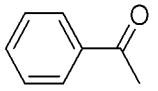
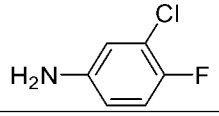
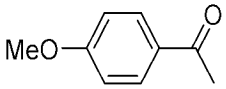
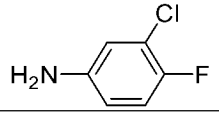
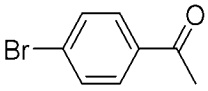
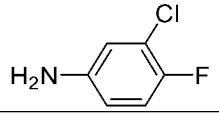
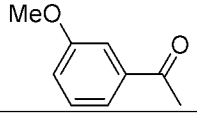
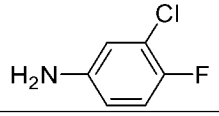
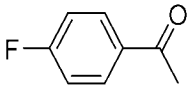
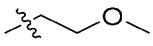
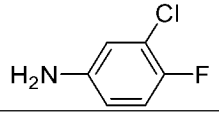
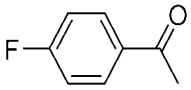
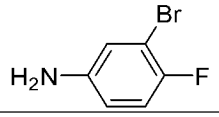
Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–029_Int**. Разделение с помощью хиральной ВЭЖХ давало целевое соединение (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

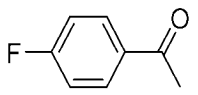
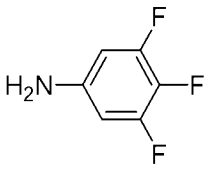
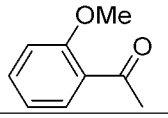
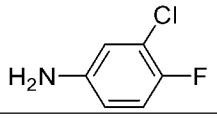
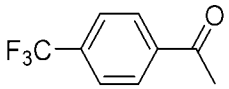
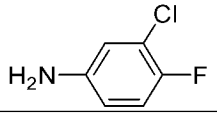
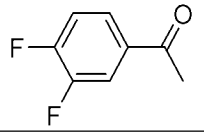
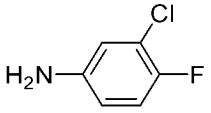
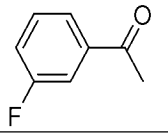
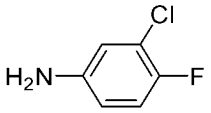
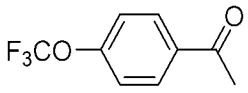
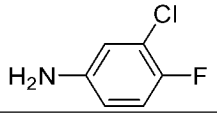
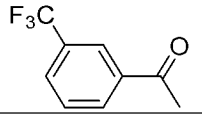
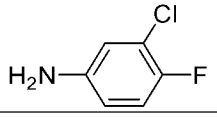
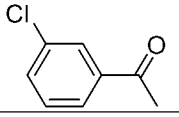
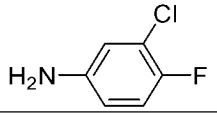
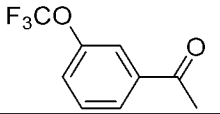
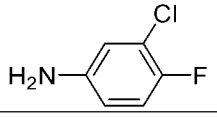
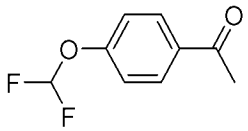
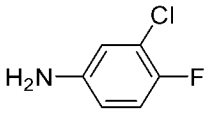
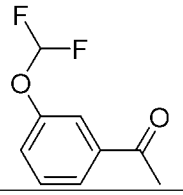
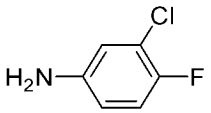
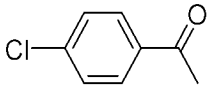
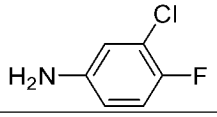
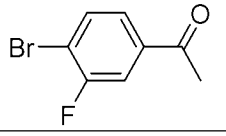
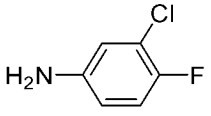
Схема 6:

Общая схема синтеза производных 5–(фенил/пиридил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида с различными вариантами замещенного фенила/пиридила, N–2 алкила и анилина:

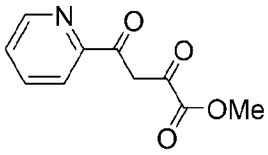
Схема 6



Целевое соединение	#28 (вариант R)	N-Алкил (вариант R_1)	Анилин (вариант R_2/R_3)
HBV-CSU-031		Метил	
HBV-CSU-032		Метил	
HBV-CSU-033		Метил	
HBV-CSU-112		Метил	
HBV-CSU-113		Метил	
HBV-CSU-200		Метил	
HBV-CSU-202		Метил	
HBV-CSU-204		Метил	
HBV-CSU-210			
HBV-CSU-211		Метил	

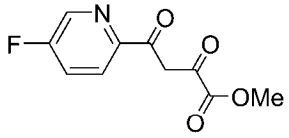
HBV-CSU-212		Метил	
HBV-CSU-215		Метил	
HBV-CSU-217		Метил	
HBV-CSU-230		Метил	
HBV-CSU-231		Метил	
HBV-CSU-232		Метил	
HBV-CSU-259		Метил	
HBV-CSU-261		Метил	
HBV-CSU-262		Метил	
HBV-CSU-263		Метил	
HBV-CSU-264		Метил	
HBV-CSU-265		Метил	
HBV-CSU-283		Метил	

Синтез метил–2,4–диоксо–4–(пиридин–2–ил)бутаноата (20):



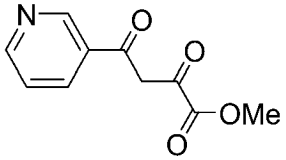
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 3,2 г (37,47%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_9NO_4$**: 207,05; **Наблюдаемое**: 208,00 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(5–фторпиридин–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (20):



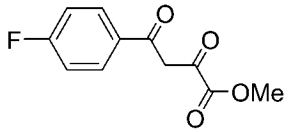
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 2,5 г (96,15%, масштаб реакции составляет 1,6 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_8FNO_4$**: 225,04; **Наблюдаемое**: 225,90 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2,4–диоксо–4–(пиридин–3–ил)бутаноата (20):



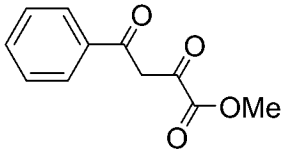
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 2 г (23,52%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_9NO_4$**: 207,05; **Наблюдаемое**: 207,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(4–фторфенил)–2,4–диоксобутаноата (20):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 13,84 г (85,0%, масштаб реакции составляет 10 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_9FO_4$**: 224,05; **Наблюдаемое**: 225,00 $(M+1)^+$.

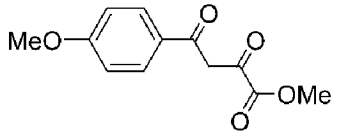
Синтез метил–2,4–диоксо–4–фенилбутаноата (20):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 17,24 г (66%, масштаб реакции составляет 15 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_{10}O_4$**: 206,06;

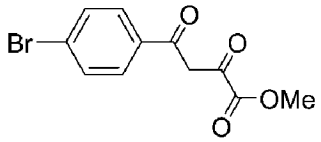
Наблюдаемое: 207,10 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(4–метоксифенил)–2,4–диоксобутаноата (20):



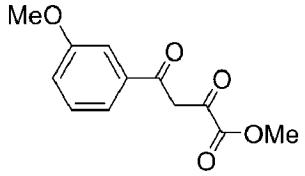
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 27 г (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 15 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{12}O_5$**: 236,07; **Наблюдаемое**: 237,00 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(4–бромфенил)–2,4–диоксобутаноата (20):



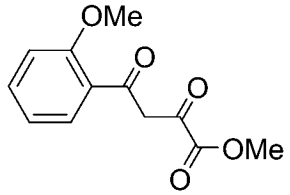
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 33 г (92,18%, масштаб реакции составляет 25 г); ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_9BrO_4$: 283,97; **Наблюдаемое**: 286,95 $(M+2)^+$.

Синтез метил–4–(3–метоксифенил)–2,4–диоксобутаноата (20):



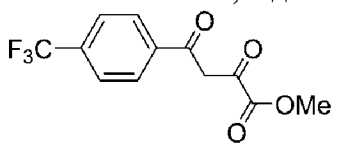
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 28,3 г (Неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 25 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{12}O_5$**: 236,07; **Наблюдаемое**: 236,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(2–метоксифенил)–2,4–диоксобутаноата (20):



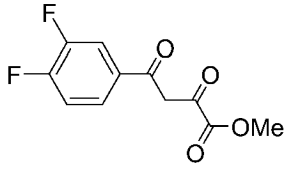
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 28 г (70,93%, масштаб реакции составляет 25 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{12}O_5$**: 236,07; **Наблюдаемое**: 237,00 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2,4–диоксо–4–(4–(трифторметил)фенил)бутаноата (20):



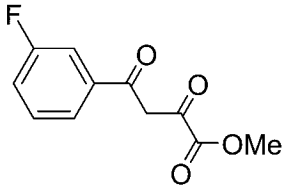
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 34 г (93,32%, масштаб реакции составляет 25 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9F_3O_4$**: 274,05; **Наблюдаемое**: 275,05 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(3,4–дифторфенил)–2,4–диоксобутаноата (20):



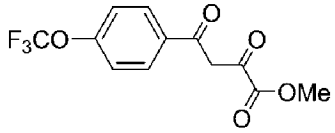
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 30 г (77,41%, масштаб реакции составляет 25 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_8F_2O_4$**: 242,04; **Наблюдаемое**: 242,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(3–фторфенил)–2,4–диоксобутаноата (20):



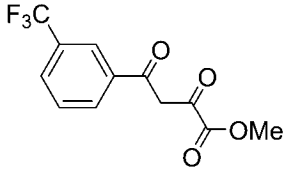
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 30 г (73,65%, масштаб реакции составляет 25 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_9FO_4$**: 224,05; **Наблюдаемое**: 225,00 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2,4–диоксо–4–(4–(трифторметокси)фенил)–бутаноата (20):



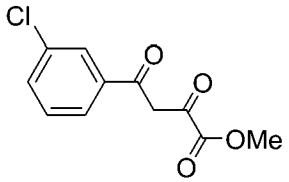
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 70 г (98,92%, масштаб реакции составляет 50 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9F_3O_5$**: 290,04; **Наблюдаемое**: 288,75 $(M-1)^-$.

Синтез метил–2,4–диоксо–4–(3–(трифторметил)фенил)бутаноата (20):



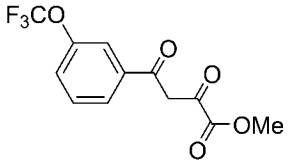
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 25 г (68,60%, масштаб реакции составляет 25 г).

Синтез метил–4–(3–хлорфенил)–2,4–диоксобутаноата (20):



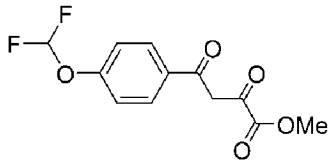
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 18 г (96%, масштаб реакции составляет 12 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_9ClO_4$**: 240,02; **Наблюдаемое**: 240,90 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2,4–диоксо–4–(3–(трифторметокси)фенил)–бутаноата (20):



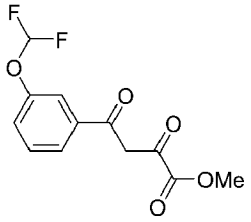
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 15 г (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 10 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9F_3O_5$**: 290,04; **Наблюдаемое**: 291,25 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(4–(дифторметокси)фенил)–2,4–диоксобутаноата (20):



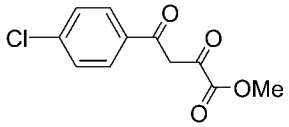
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 12 г (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 10 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{10}F_2O_5$**: 272,05; **Наблюдаемое**: 272,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(3–(дифторметокси)фенил)–2,4–диоксобутаноата (20):



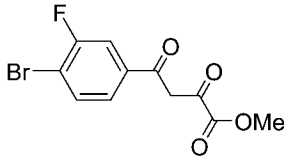
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 6,12 г (81,92%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{10}F_2O_5$**: 272,05; **Наблюдаемое**: 272,85 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(4–хлорфенил)–2,4–диоксобутаноата (20):



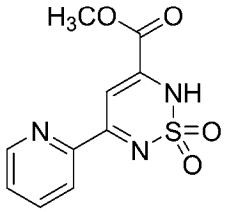
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 32 г (82,13%, масштаб реакции составляет 25 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_9ClO_4$**: 240,02; **Наблюдаемое**: 240,90 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(4–бром–3–фторфенил)–2,4–диоксобутаноата (20):



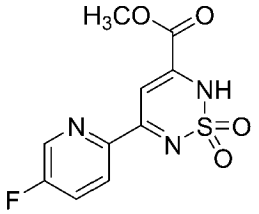
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 8 г (60,28%, масштаб реакции составляет 9,5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_8BrFO_4$**: 301,96; **Наблюдаемое**: 303,85 $(M+2)^+$.

Синтез метил–5–(пиридин–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



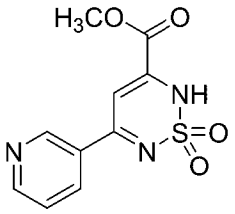
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 1 г (19,68%, масштаб реакции составляет 3 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_9N_3O_4S$**: 267,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 268,15 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(5–фторпиридин–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



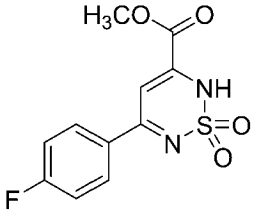
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 2,5 г (80,64%, масштаб реакции составляет 2,5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_8FN_3O_4S$**: 285,02; **ЖХМС наблюдаемое**: 286,15 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(пиридин–3–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



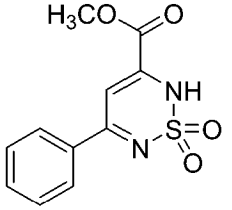
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 3 г (46,58%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_9N_3O_4S$**: 267,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 267,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–фторфенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



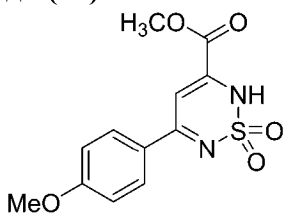
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 10,52 г (64%, масштаб реакции составляет 13 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_9FN_2O_4S$**: 284,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 285,15 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–фенил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



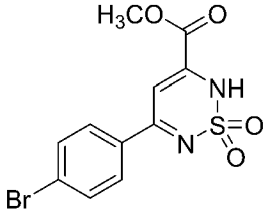
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 15,2 г (74%, масштаб реакции составляет 16 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_{10}N_2O_4S$**: 266,04; **ЖХМС наблюдаемое**: 267,10 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–метоксифенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



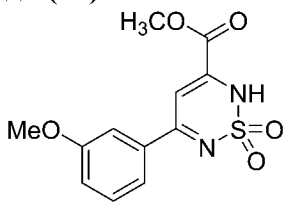
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 20 г (59,1%, масштаб реакции составляет 27 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{12}N_2O_5S$**: 296,05; **ЖХМС наблюдаемое**: 296,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–бромфенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



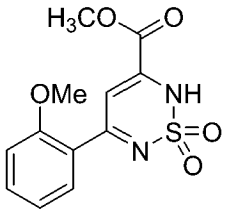
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 33 г (68,39%, масштаб реакции составляет 40 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_9BrN_2O_4S$**: 343,95; **ЖХМС наблюдаемое**: 346,95 $(M+2)^+$.

Синтез метил–5–(3–метоксифенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



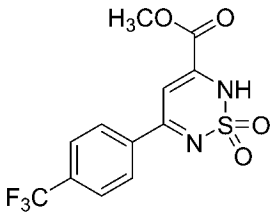
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 18 г (51%, масштаб реакции составляет 28 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{12}N_2O_5S$**: 296,05; **ЖХМС наблюдаемое**: 297,00 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(2–метоксифенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 24 г (68,31%, масштаб реакции составляет 28 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{12}N_2O_5S$**: 296,05; **ЖХМС наблюдаемое**: 296,95 $(M+1)^+$.

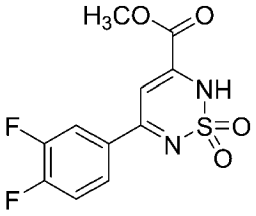
Синтез метил–5–(4–(трифторметил)фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода

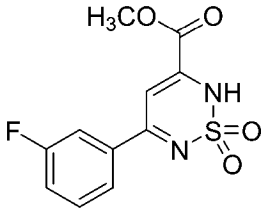
синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 35 г (71,79%, масштаб реакции составляет 40 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9F_3N_2O_4S$**: 334,02; **ЖХМС наблюдаемое**: 334,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(3,4–дифторфенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



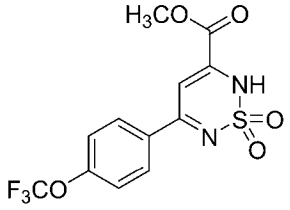
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 20 г (53,43%, масштаб реакции составляет 30 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_8F_2N_2O_4S$**: 302,02; **ЖХМС наблюдаемое**: 302,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(3–фторфенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



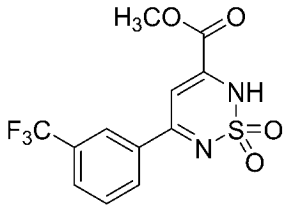
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 25 г (66,03%, масштаб реакции составляет 30 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_9FN_2O_4S$**: 284,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 284,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–(трифторметокси)фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



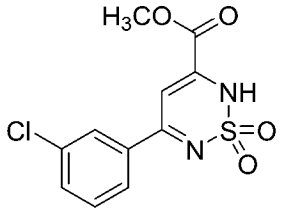
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 48 г (67,61%, масштаб реакции составляет 60 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9F_3N_2O_5S$**: 350,02; **ЖХМС наблюдаемое**: 350,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(3–(трифторметил)фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



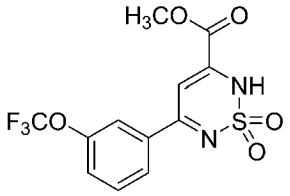
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 10 г (32,81%, масштаб реакции составляет 25 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9F_3N_2O_4S$**: 334,02; **ЖХМС наблюдаемое**: 335,05 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(3–хлорфенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



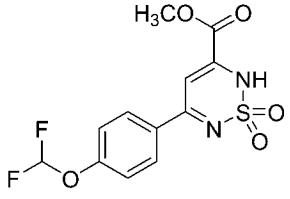
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 12 г (53,3%, масштаб реакции составляет 18 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_9ClN_2O_4S$**: 300,00; **ЖХМС наблюдаемое**: 300,90 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(3–(трифторметокси)фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



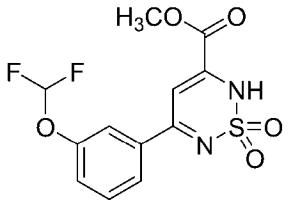
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 13 г (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 15 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9F_3N_2O_5S$**: 350,02; **ЖХМС наблюдаемое**: 352 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–(дифторметокси)фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



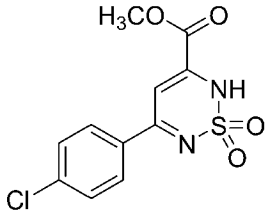
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 9 г (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 12 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{10}F_2N_2O_5S$**: 332,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 333 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(3–(дифторметокси)фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



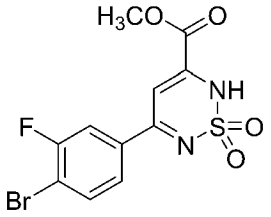
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 5,10 г (69,76%, масштаб реакции составляет 6 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{10}F_2N_2O_5S$**: 332,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 333 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–хлорфенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



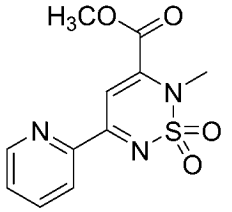
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 35 г (87%, масштаб реакции составляет 32 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_9ClN_2O_4S$**: 300,00; **ЖХМС наблюдаемое**: 300,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–бром–3–фторфенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (21):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 7,6 г (79%, масштаб реакции составляет 8 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_8BrFN_2O_4S$**: 361,94; **ЖХМС наблюдаемое**: 364,95 $(M+2)^+$.

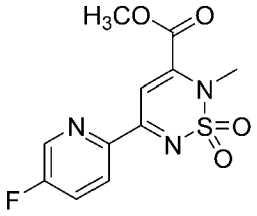
Синтез метил–2–метил–5–(пиридин–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода

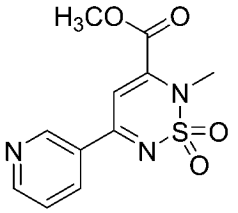
А для алкилирования, описанного выше, с получением 0,8 г (76,04%, масштаб реакции составляет 1 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_{11}N_3O_4S$**: 281,05; **ЖХМС наблюдаемое**: 282,20 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(5–фторпиридин–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



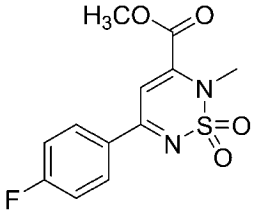
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 1 г (95,32%, масштаб реакции составляет 1 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_{10}FN_3O_4S$**: 299,04; **ЖХМС наблюдаемое**: 299,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2–метил–5–(пиридин–3–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



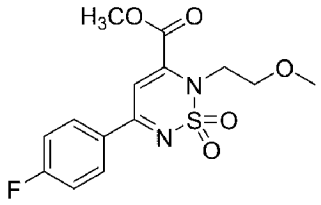
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 1,6 г (50,6%, масштаб реакции составляет 3 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_{11}N_3O_4S$**: 281,05; **ЖХМС наблюдаемое**: 282,20 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



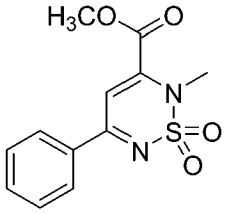
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 0,5 г (95%, масштаб реакции составляет 0,5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{11}FN_2O_4S$**: 298,04; **ЖХМС наблюдаемое**: 299,10 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–фторфенил)–2–(2–метоксиэтил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



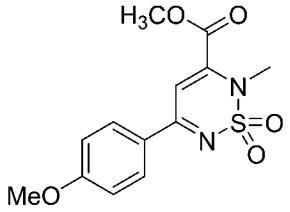
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 0,8 г (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 1 г); (**Примечание**: Выделяли в виде смеси целевого продукта и основного трансэтерифицированного побочного продукта. Эту смесь использовали в следующей реакции (гидролизе сложного эфира) без разделения). **ЖХМС Вычислено для $C_{14}H_{15}FN_2O_5S$**: 342,07; **ЖХМС наблюдаемое**: 343,20 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2–метил–5–фенил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



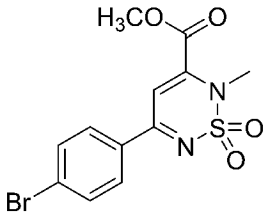
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 2,4 г (46%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{12}N_2O_4S$**: 280,05; **ЖХМС наблюдаемое**: 281,15 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–метоксифенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 5 г (95,9%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{14}N_2O_5S$**: 310,06; **ЖХМС наблюдаемое**: 310,95 $(M+1)^+$.

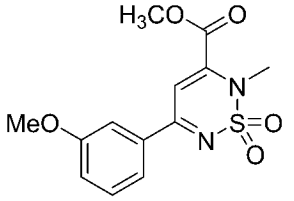
Синтез метил–5–(4–бромфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода

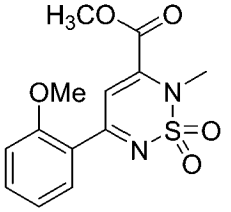
В для алкилирования, описанного выше, с получением 28 г (89,45%, масштаб реакции составляет 30 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{11}BrN_2O_4S$**: 357,96; **ЖХМС наблюдаемое**: 360,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(3–метоксифенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



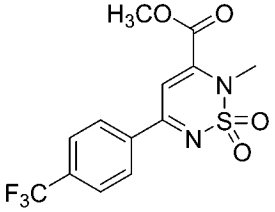
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 4,8 г (92%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{14}N_2O_5S$**: 310,06; **ЖХМС наблюдаемое**: 310,90 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(2–метоксифенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



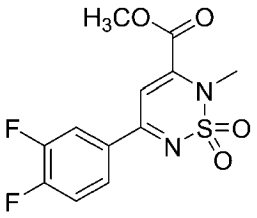
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 18 г (95,49%, масштаб реакции составляет 18 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{14}N_2O_5S$**: 310,06; **ЖХМС наблюдаемое**: 311,00 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2–метил–5–(4–(трифторметил)–фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



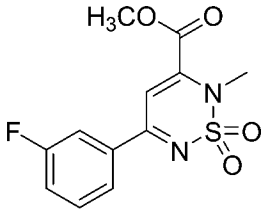
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 5 г (99,9%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{11}F_3N_2O_4S$**: 348,04; **ЖХМС наблюдаемое**: 348,90 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(3,4–дифторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



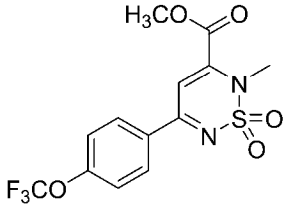
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 4 г (76,48%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{10}F_2N_2O_4S$**: 316,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 317,00 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(3–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



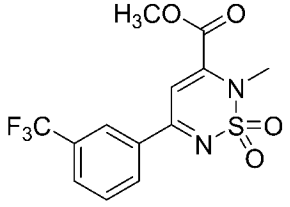
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 7 г (66,73%, масштаб реакции составляет 10 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{11}FN_2O_4S$**: 298,04; **ЖХМС наблюдаемое**: 299,00 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2–метил–5–(4–(трифторметокси)–фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 13,1 г (84,08%, масштаб реакции составляет 15 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{11}F_3N_2O_4S$**: 364,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 364,90 $(M+1)^+$.

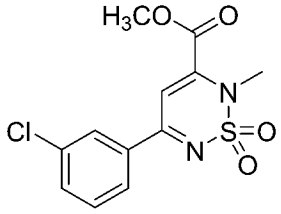
Синтез метил–2–метил–5–(3–(трифторметил)–фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 7 г (67,24%, масштаб реакции составляет 10 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{11}F_3N_2O_4S$**: 348,04; **ЖХМС наблюдаемое**:

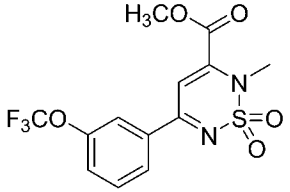
349,15 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(3–хлорфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



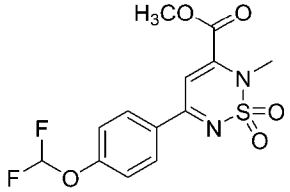
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 3,6 г (69%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{11}ClN_2O_4S$**: 314,01; **ЖХМС наблюдаемое**: 314,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2–метил–5–(3–(трифторметокси)фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



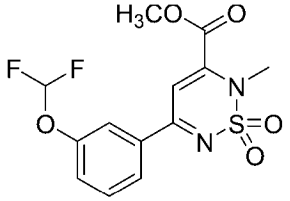
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 5 г (96,15%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{11}F_3N_2O_5S$**: 364,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 365,05 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–(дифторметокси)фенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 5 г (95,96%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{12}F_2N_2O_5S$**: 346,04; **ЖХМС наблюдаемое**: 347,05 $(M+1)^+$.

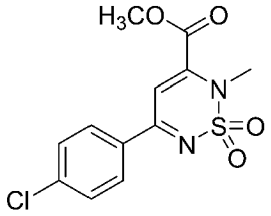
Синтез метил–5–(3–(дифторметокси)фенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода

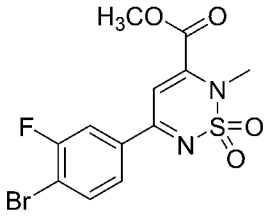
В для алкилирования, описанного выше, с получением 3 г (96,77%, масштаб реакции составляет 3 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{12}F_2N_2O_5S$**: 346,04; **ЖХМС наблюдаемое**: 347,05 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–хлорфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



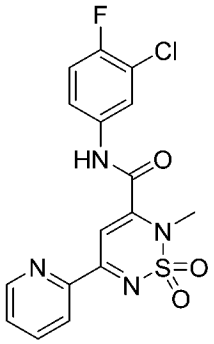
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 9,0 г (86%, масштаб реакции составляет 10 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{11}ClN_2O_4S$**: 314,01; **ЖХМС наблюдаемое**: 314,90 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–бром–3–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (22):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 2,2 г (70,7%, масштаб реакции составляет 3 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{10}BrFN_2O_4S$**: 375,95; **ЖХМС наблюдаемое**: 378,95 $(M+2)^+$.

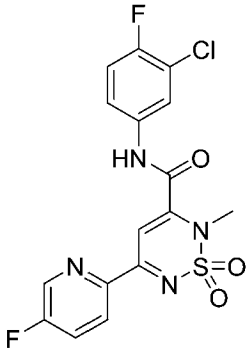
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(пиридин–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–031_Int)



HBV-CSU-031_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

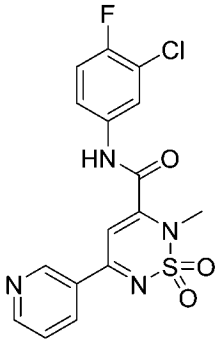
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–фторпиридин–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–032_Int)



HBV-CSU-032_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

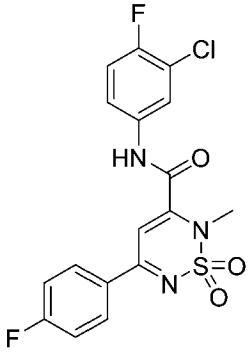
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(пиридин–3–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–033_Int)



HBV-CSU-033_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

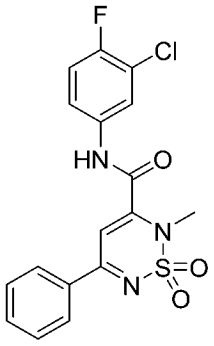
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–112_Int):



HBV-CSU-112_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина. Неочищенное промежуточное соединение подтверждали с помощью ЖХМС и использовали в следующей стадии.

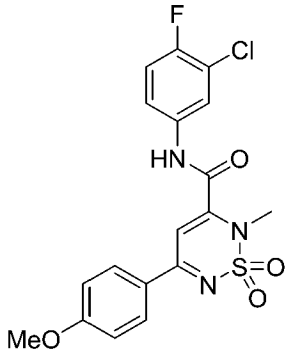
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–фенил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–113_Int):



HBV-CSU-113_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

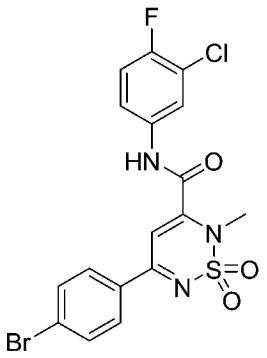
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–метоксифенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–200_Int):



HBV-CSU-200_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

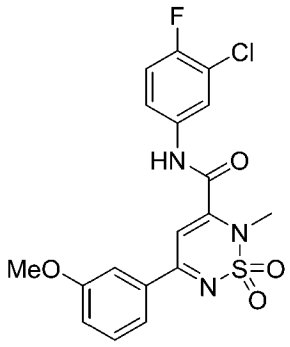
5–(4–Бромфенил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–202_Int):



HBV-CSU-202_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

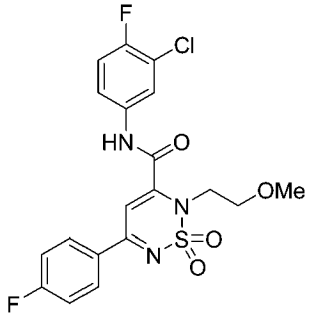
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3–метоксифенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–204_Int):



HBV-CSU-204_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–фторфенил)–2–(2–метоксиэтил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–210_Int):

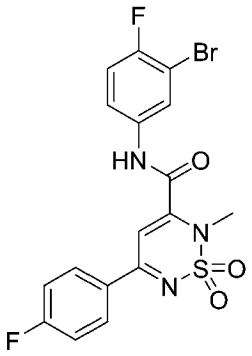


HBV-CSU-210_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего

Соединения **22** и соответствующего амина. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС, а неочищенное промежуточное соединение использовали в следующей стадии.

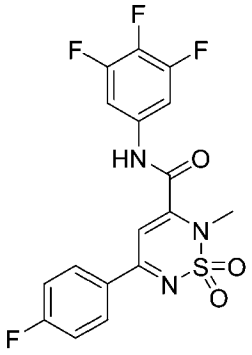
N–(3–Бром–4–фторфенил)–5–(4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–211_Int):



HBV-CSU-211_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

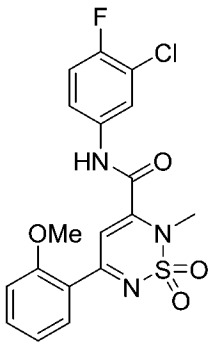
5–(4–Фторфенил)–2–метил–N–(3,4,5–трифторфенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–212_Int):



HBV-CSU-212_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

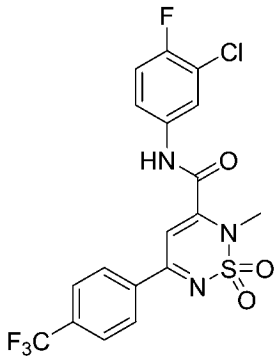
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(2–метоксифенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–215_Int):



HBV-CSU-215_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

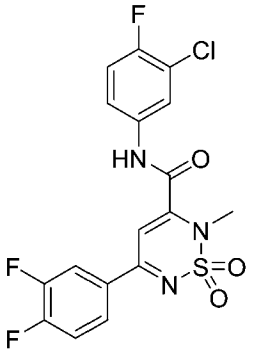
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(трифторметил)фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–217_Int):



HBV-CSU-217_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3,4–дифторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–230_Int):

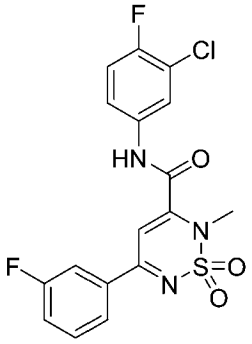


HBV-CSU-230_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике

(Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

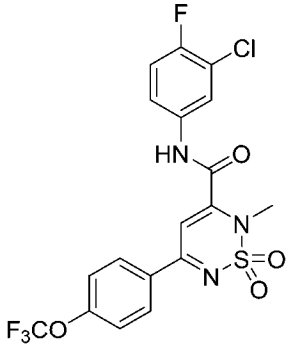
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–231_Int):



HBV-CSU-231_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина. Неочищенное промежуточное соединение подтверждали с помощью ЖХМС и использовали в следующей стадии.

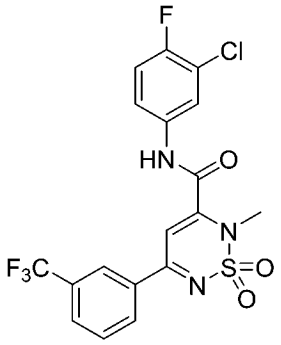
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(трифторметокси)фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–232_Int):



HBV-CSU-232_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

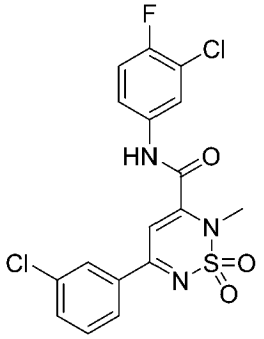
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(3–(трифторметил)фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–259_Int):



HBV-CSU-259_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

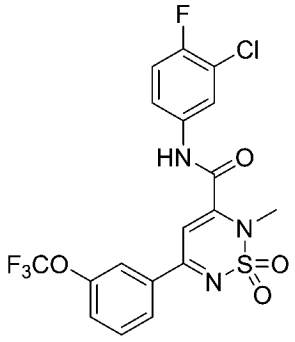
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3–хлорфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–261_Int):



HBV-CSU-261_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(3–(трифторметокси)фенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–262_Int):

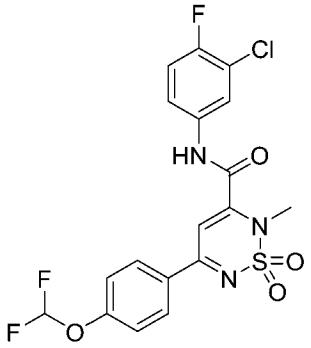


HBV-CSU-262_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике

(Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения 22 и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

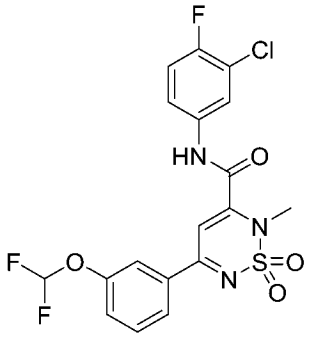
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–(дифторметокси)фенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–263_Int):



HBV-CSU-263_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

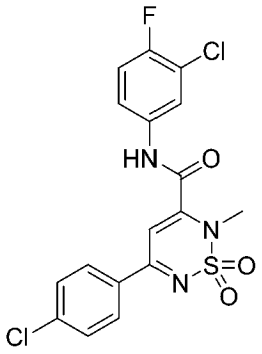
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3–(дифторметокси)фенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–264_Int):



HBV-CSU-264_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

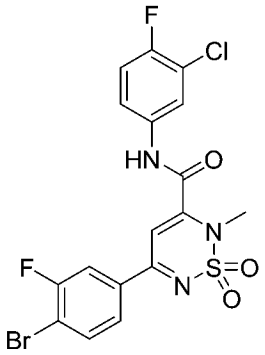
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–хлорфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–265_Int):



HBV-CSU-265_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

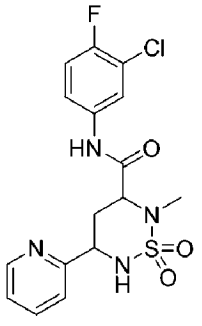
5–(4–Бром–3–фторфенил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–283_Int):



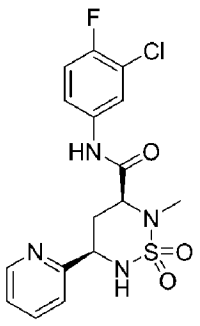
HBV-CSU-283_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **22** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

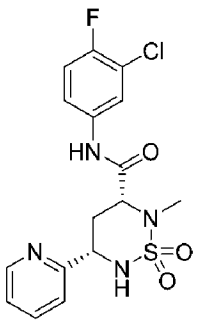
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(пиридин–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–031, HBV–CSU–031–ISO–I и HBV–CSU–031–ISO–II):



HBV-CSU-031



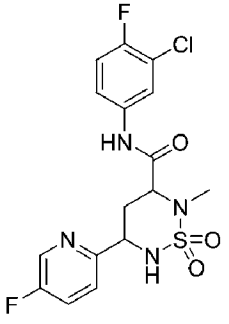
HBV-CSU-031-ISO-I



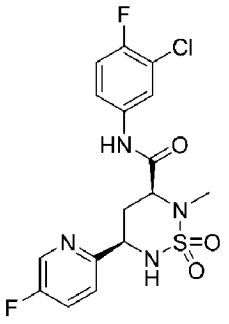
HBV-CSU-031-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–031_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

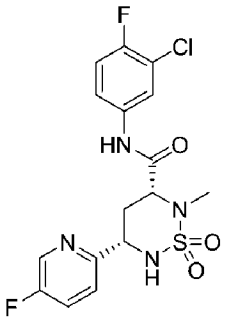
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–фторпиридин–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–032, HBV–CSU–032–ISO–I и HBV–CSU–032–ISO–II):



HBV-CSU-032



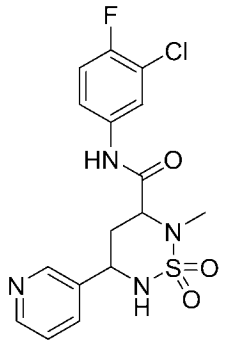
HBV-CSU-032-ISO-I



HBV-CSU-032-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–032_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

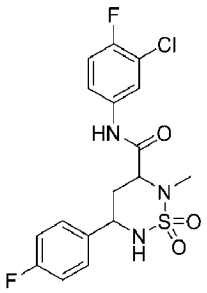
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(пиридин–3–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–033):



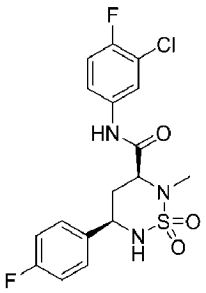
HBV-CSU-033

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–033_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

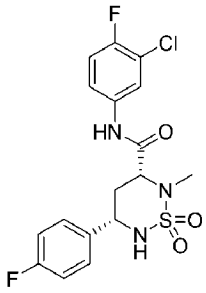
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–112, HBV–CSU–112–ISO–I и HBV–CSU–112–ISO–II):



HBV-CSU-112



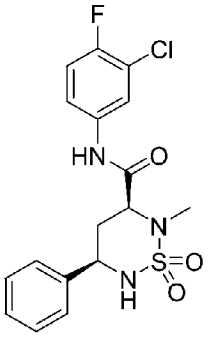
HBV-CSU-112-ISO-I



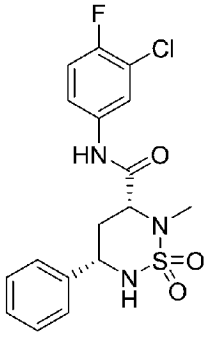
HBV-CSU-112-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–112_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–фенил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–113–ISO–I и HBV–CSU–113–ISO–II):



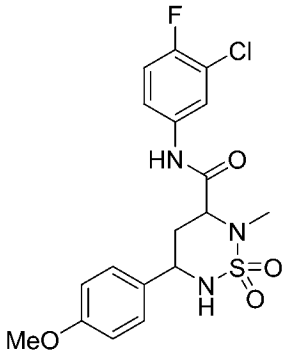
HBV-CSU-113-ISO-I



HBV-CSU-113-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–113_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

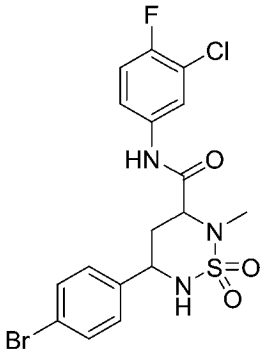
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–метоксифенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–200):



HBV-CSU-200

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–200_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

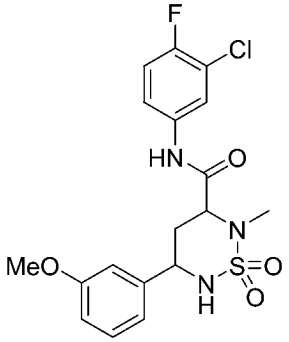
цис–5–(4–Бромфенил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–202):



HBV-CSU-202

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–202_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

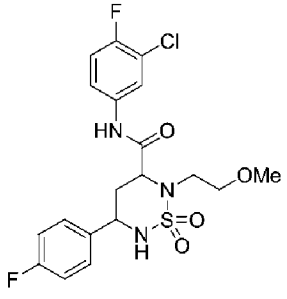
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3–метоксифенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–204):



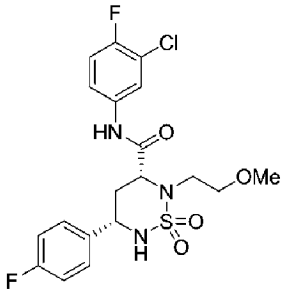
HBV-CSU-204

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–204_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

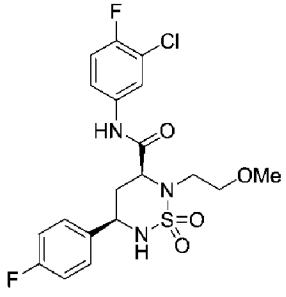
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–фторфенил)–2–(2–метоксиэтил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–210, HBV–CSU–210–ISO–I и HBV–CSU–210–ISO–II):



HBV-CSU-210



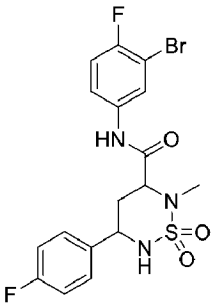
HBV-CSU-210-ISO-I



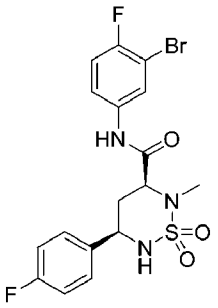
HBV-CSU-210-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–210_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

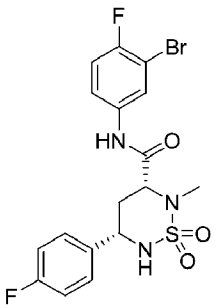
цис–N–(3–Бром–4–фторфенил)–5–(4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–211, HBV–CSU–211–ISO–I и HBV–CSU–211–ISO–II):



HBV-CSU-211



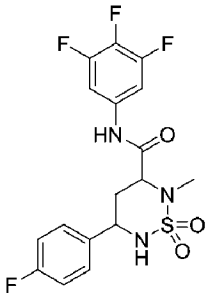
HBV-CSU-211-ISO-I



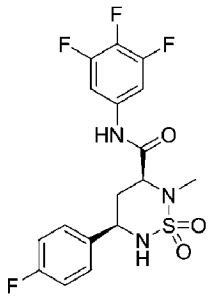
HBV-CSU-211-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–211_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

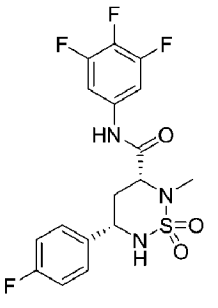
цис–5–(4–Фторфенил)–2–метил–N–(3,4,5–трифторфенил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–212, HBV–CSU–212–ISO–I и HBV–CSU–212–ISO–II):



HBV-CSU-212



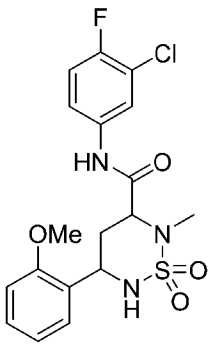
HBV-CSU-212-ISO-I



HBV-CSU-212-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–212_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(2–метоксифенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–215):

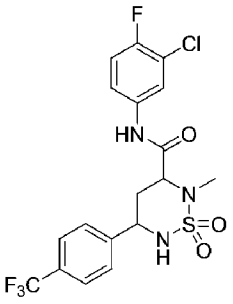


HBV-CSU-215

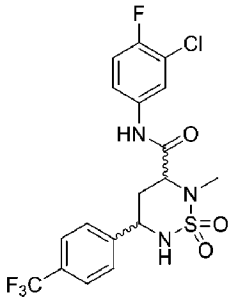
Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–**

215_Int (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

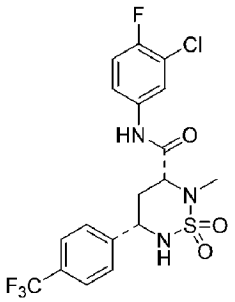
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(трифторметил)–фенил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–217, HBV–CSU–217–ISO–I и HBV–CSU–217–ISO–II):



HBV-CSU-217



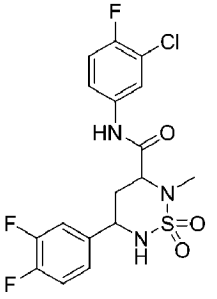
HBV-CSU-217-ISO-I



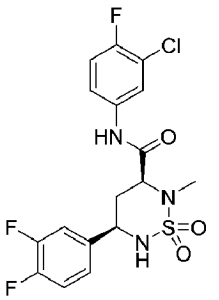
HBV-CSU-217-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–217_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

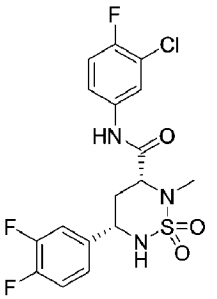
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3,4–дифторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–230, HBV–CSU–230–ISO–I и HBV–CSU–230–ISO–II):



HBV-CSU-230



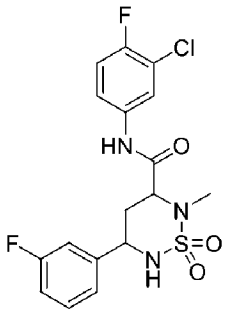
HBV-CSU-230-ISO-I



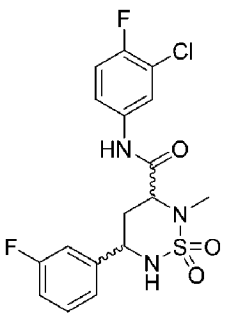
HBV-CSU-230-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–230_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

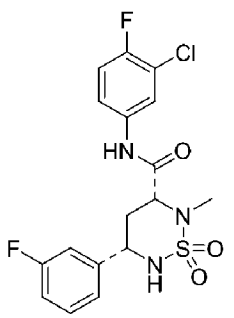
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–231, HBV–CSU–231–ISO–I и HBV–CSU–231–ISO–II):



HBV-CSU-231



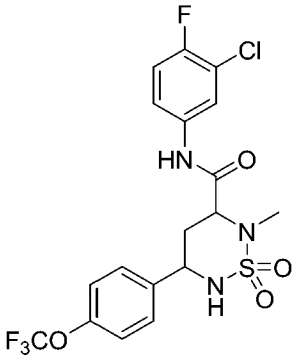
HBV-CSU-231-ISO-I



HBV-CSU-231-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–231_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

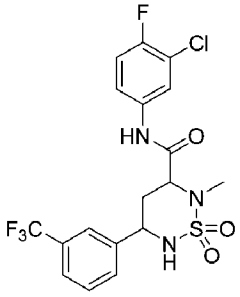
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(трифторметокси)–фенил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–232):



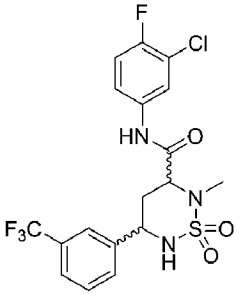
HBV-CSU-232

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–232_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

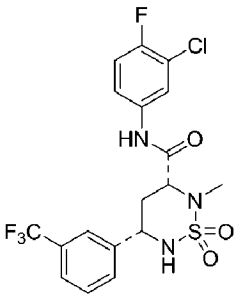
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(3–(трифторметил)–фенил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–259, HBV–CSU–259–ISO–I и HBV–CSU–259–ISO–II):



HBV-CSU-259



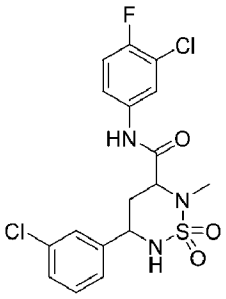
HBV-CSU-259-ISO-I



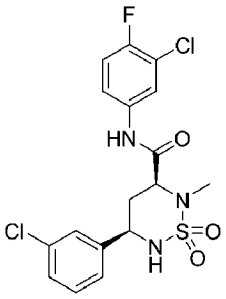
HBV-CSU-259-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–259_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

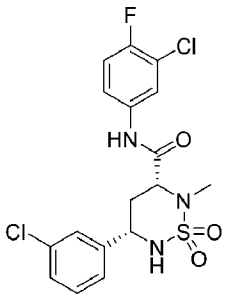
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3–хлорфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–261, HBV–CSU–261–ISO–I и HBV–CSU–261–ISO–II):



HBV-CSU-261



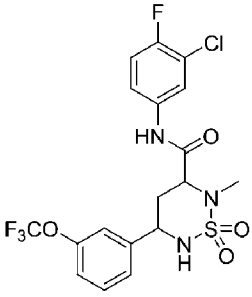
HBV-CSU-261-ISO-I



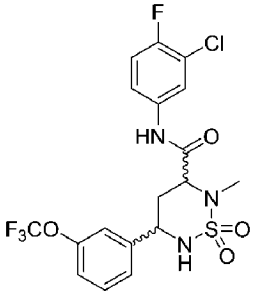
HBV-CSU-261-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–261_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

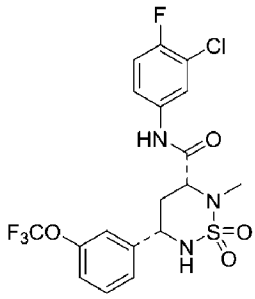
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(3–(трифторметокси)–фенил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–262, HBV–CSU–262–ISO–I и HBV–CSU–262–ISO–II):



HBV-CSU-262



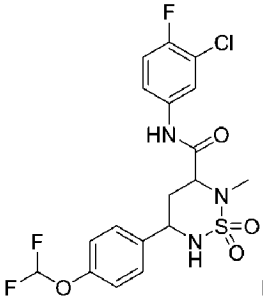
HBV-CSU-262-ISO-I



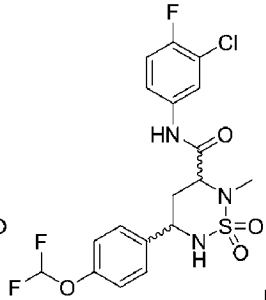
HBV-CSU-262-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–262_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

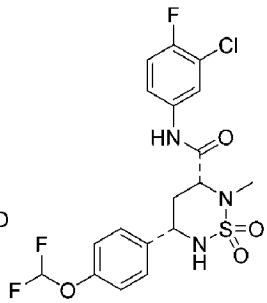
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–(дифторметокси)фенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–263, HBV–CSU–263–ISO–I и HBV–CSU–263–ISO–II):



HBV-CSU-263



HBV-CSU-263-ISO-I

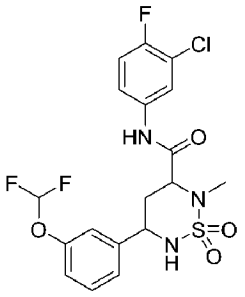


HBV-CSU-263-ISO-II

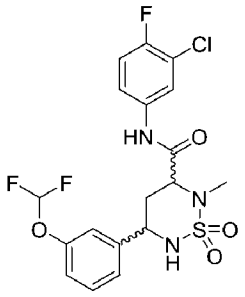
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–263_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3–(дифторметокси)фенил)–2–метил–1,2,6–

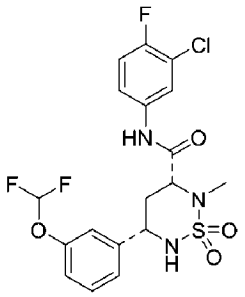
тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–264, HBV–CSU–264–ISO–I и HBV–CSU–264–ISO–II):



HBV-CSU-264



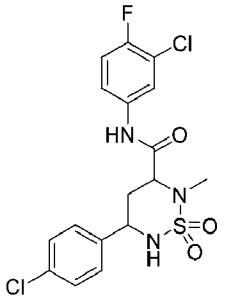
HBV-CSU-264-ISO-I



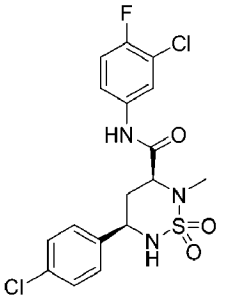
HBV-CSU-264-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–264_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

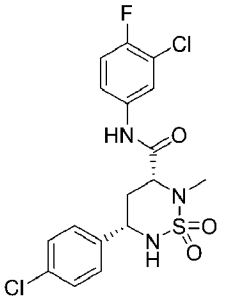
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–хлорфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–265):



HBV-CSU-265



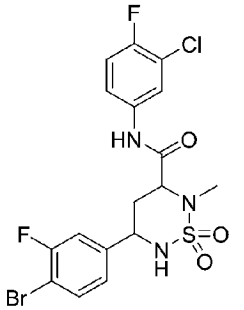
HBV-CSU-265-ISO-I



HBV-CSU-265-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–265_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–5–(4–Бром–3–фторфенил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–283):



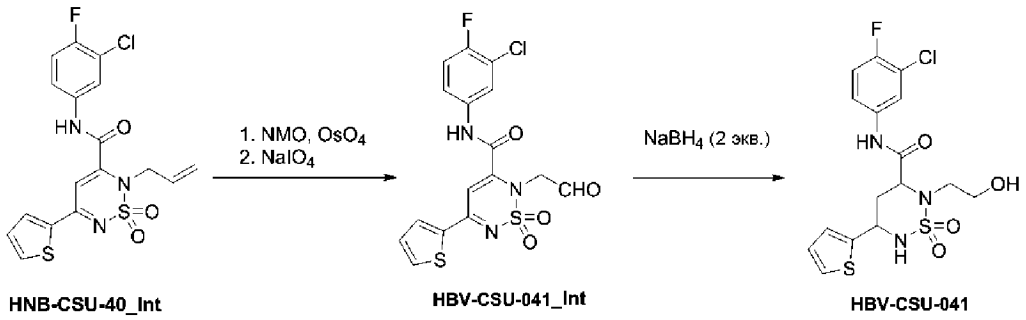
HBV-CSU-283

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–283_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 7:

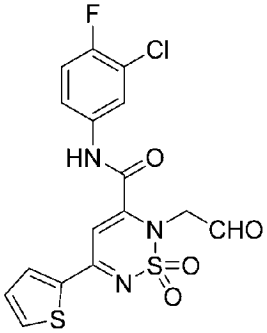
Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(2–гидроксиэтил)–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–041):

Схема 7:



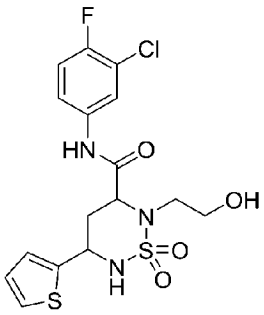
HNB-CSU-40_Int **HBV-CSU-041_Int** **HBV-CSU-041**

N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–оксоэтил)–5–(тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–041_Int):



К перемешиваемому раствору **HNB–CSU–40_Int** (0,2 г, 0,47 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли NMO (0,169 г, 1,41 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. К этому раствору при 0°C добавляли OsO_4 в бутаноле (0,035 г, 0,141 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток неочищенного продукта растворяли в 10 мл смеси ТГФ:H_2O (1:1), добавляли $NaIO_4$ (0,278 г, 1,41 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, и неочищенное полученное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 15% EtOAc/гексана с получением требуемого соединения (0,1 г, 49,75%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ для альдегида**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3); Реакцию контролировали с помощью ТСХ (проявление DNP), и неочищенное промежуточное соединение использовали в следующей стадии без очистки.

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–гидроксиэтил)–5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–041):

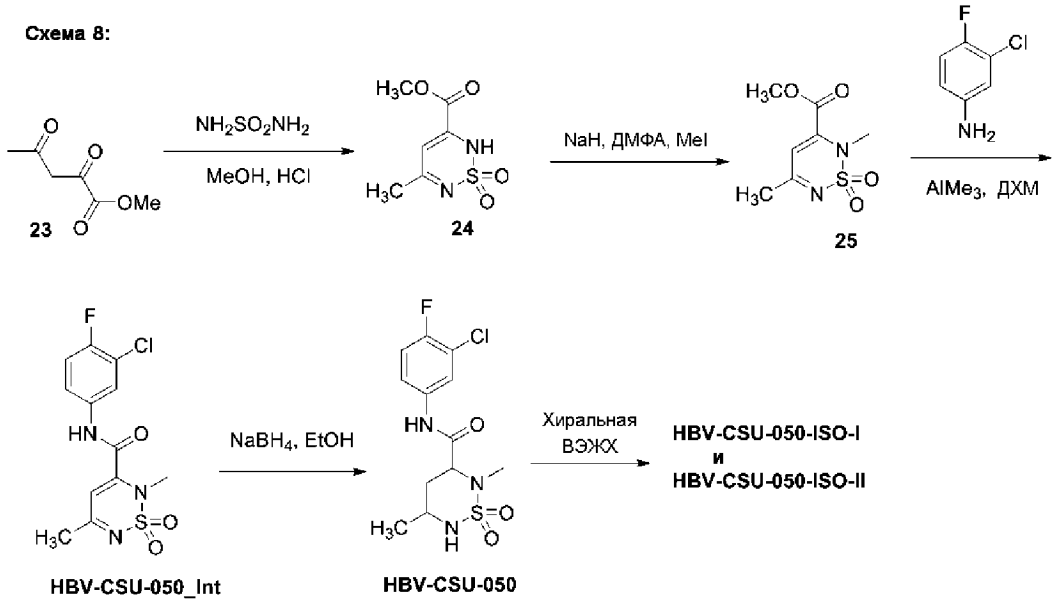


HBV-CSU-041

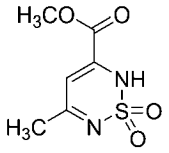
Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании **HBV–CSU–041_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 8:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2,5–диметил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–050–ISO–I и HBV–CSU–050–ISO–II):

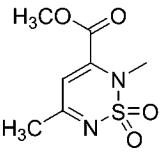


Синтез метил–5–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (24):



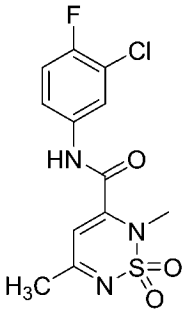
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 5,95 г (84,03%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_6H_8N_2O_4S$**: 204,02; **ЖХМС наблюдаемое**: 204,85 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2,5–диметил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (25):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода A для алкилирования, описанного выше, с получением 3,57 г (83,6%, масштаб реакции составляет 4 г); **ЖХМС Вычислено для $C_7H_{10}N_2O_4S$**: 218,04; **ЖХМС наблюдаемое**: 218,90 $(M+1)^+$.

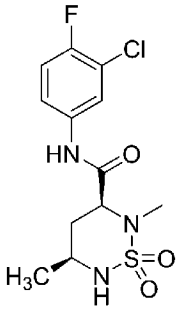
Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2,5–диметил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–050_Int):

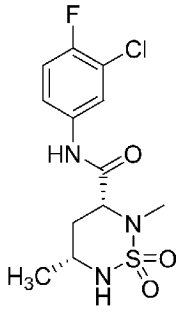


HBV-CSU-050_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **25** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2,5–диметил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–050–ISO–I и HBV–CSU–050–ISO–II):





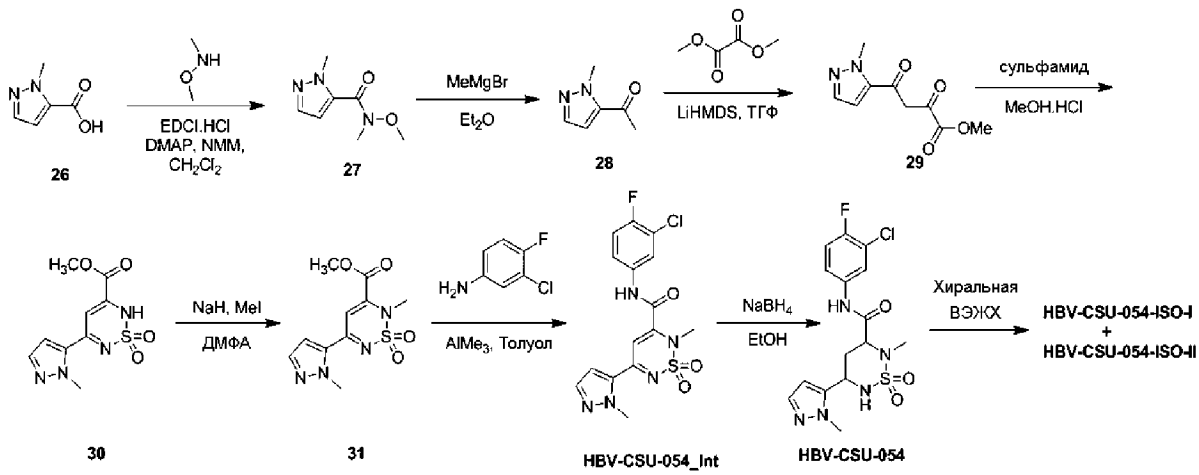
HBV-CSU-050-ISO-I **HBV-CSU-050-ISO-II**

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–050_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

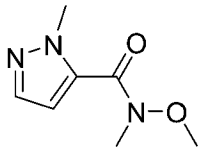
Схема 9:

Схема синтеза цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(1–метил–1H–пиразол–5–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–054, HBV–CSU–054–ISO–I и HBV–CSU–054–ISO–II):

Схема 9:

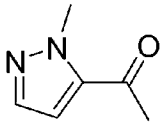


Синтез N–метокси–N,1–диметил–1H–пиразол–5–карбоксамида (27):



К перемешиваемому раствору соединения **26** (12 г, 95,23 ммоль) в CH_2Cl_2 (600 мл) в инертной атмосфере при 0°C добавляли гидрохлорид N, O–диметилгидроксиламина (10,26 г, 104,76 ммоль), EDCI.HCl (19,2 г, 100,00 ммоль), DMAP (12,8 г, 104,91 ммоль) и N–метилморфолин (12,8 мл, 11,54 ммоль), после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду со льдом и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии на силикагеле при использовании 10% EtOAc/гексанов с получением соединения **27** (12 г, 75%) в виде коричневой жидкости. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,8); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)**: δ 7,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,36 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_7H_{11}N_3O_2$**: 169,09; **Наблюдаемое**: 169,9 $(M+1)^+$.

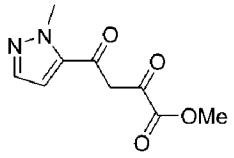
Синтез 1–(1–метил–1H–пиразол–5–ил)этан–1–она (28):



К перемешиваемому раствору соединения **27** (6 г, 35,50 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (75 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли метилмагнийбромид (23,6 мл, 71,00 ммоль, 3 М р–р в диэтиловом эфире) в течение 15 мин при –40°C с последующим нагреванием до комнатной температуры и перемешиванием в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением

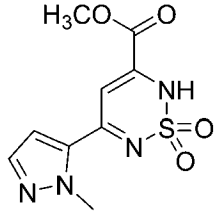
соединения **28** (5 г, неочищенный продукт) в виде бледно–коричневой жидкости. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)**: δ 7,46 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 2,52 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_6H_8N_2O$**: 124,06; **Наблюдаемое**: 124,9 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(1–метил–1H–пиразол–5–ил)–2,4–диоксобутаноата (29):



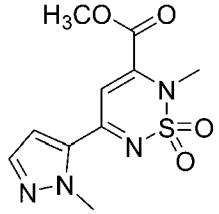
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 7 г (94%, в 2 стадии, масштаб реакции составляет 5 г) в виде бледно–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 13,33 (шс, 1H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,38 (шс, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,85 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_{10}N_2O_4$**: 210,06; **Наблюдаемое**: 210,9 $(M)^+$.

Синтез метил–5–(1–метил–1H–пиразол–5–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (30):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 2 г (44%, масштаб реакции составляет 3,5 г) в виде бледно–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 7,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).

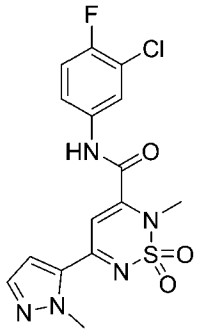
Синтез метил–2–метил–5–(1–метил–1H–пиразол–5–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (31):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для алкилирования, описанного выше, с получением 50 мг (12%, масштаб реакции составляет 400 мг) в виде почти белого твердого вещества. ТСХ: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 7,64 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,53 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_{12}N_4O_4S$**: 284,06; **Наблюдаемое**: 285,1 $(M+1)^+$.

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(1–метил–1H–пиразол–5–ил)–

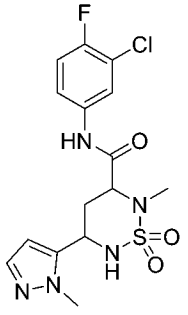
2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–054_Int):



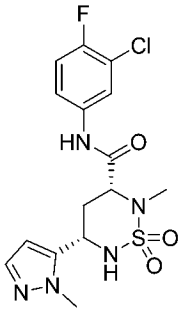
HBV-CSU-054_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **31** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

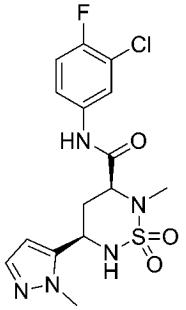
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(1–метил–1H–пиразол–5–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–054, HBV–CSU–054–ISO–I и HBV–CSU–054–ISO–II):



HBV-CSU-054



HBV-CSU-054-ISO-I



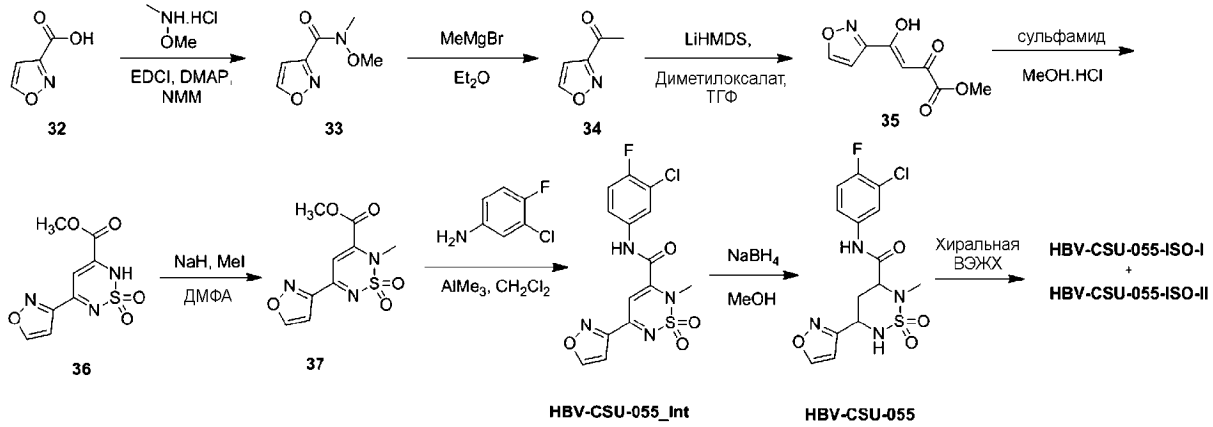
HBV-CSU-054-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–054_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

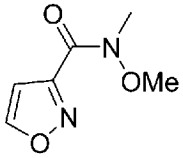
Схема 10:

Схема синтеза цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(изоксазол–3–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–055, HBV–CSU–055–ISO–I и HBV–CSU–055–ISO–II):

Схема 10:

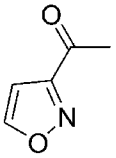


Синтез N–метокси–N–метилизоксазол–3–карбоксамида (33):



К перемешиваемому раствору изоксазол–3–карбоновой кислоты **32** (7 г, 61,94 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) в инертной атмосфере при 0°C добавляли гидрохлорид N, O–диметилгидроксиламина (6,64 г, 68,14 ммоль), EDCI.HCl (13 г, 68,14 ммоль), DMAP (7,6 г, 61,94 ммоль), и N–метилморфолин (9,5 мл, 92,92 ммоль), после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду со льдом и экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты промывали 2H HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 3% MeOH/CH_2Cl_2 с получением соединения **33** (6 г, 63%) в виде коричневой жидкости. **ТСХ**: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,8); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 9,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,86 (д, J=1,3 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,31 (с, 3H).

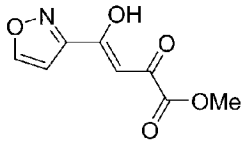
Синтез 1–(изоксазол–3–ил)этан–1–она (34):



К перемешиваемому раствору соединения **33** (6 г, 38,46 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (100 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли метилмагнийбромид (12,8 мл, 38,46 ммоль, 3 М р–р в диэтиловом эфире) в течение 10 мин при –40°C, после чего нагревали до 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония при 0°C и перемешивали в течение 15 минут, а затем экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические

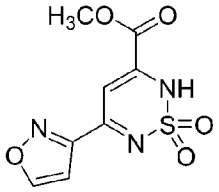
экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением соединения **34** (3 г, 70%) в виде бледно–коричневой жидкости. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,8); **^{1}Н–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 9,13 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 6,92 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 2,60 (с, 3Н).

Синтез метил–(E/Z)–4–гидрокси–4–(изоксазол–3–ил)–2–оксобут–3–енота (35):



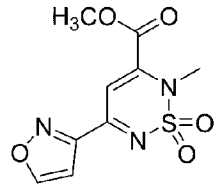
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 2 г (38, масштаб реакции составляет 3 г) в виде почти белого вязкого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}Н–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 9,19 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,08 (с, 1Н), 5,24 (шс, 2Н), 3,85 (с, 3Н).

Синтез метил–5–(изоксазол–3–ил)–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (36):



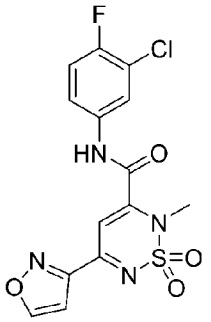
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 1,2 г (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 1 г) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,4). Неочищенный материал использовали в таком виде в следующей реакции без дополнительного анализа.

Синтез метил–5–(изоксазол–3–ил)–2–метил–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (37):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для алкилирования, описанного выше, с получением 350 мг (26%, масштаб реакции составляет 1,2 г) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}Н–ЯМР (500 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 9,26 (с, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 7,21 (с, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,60 (с, 3Н).

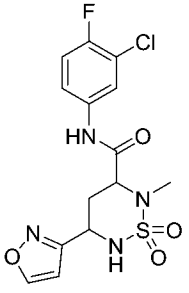
Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(изоксазол–3–ил)–2–метил–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–055_Int):



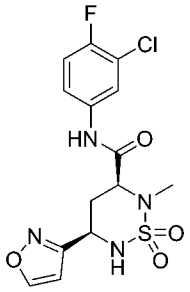
HBV-CSU-055_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **37** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

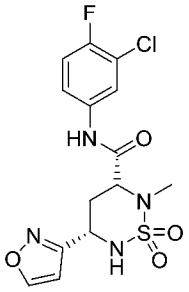
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(изоксазол–3–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–055, HBV–CSU–055–ISO–I и HBV–CSU–055–ISO–II):



HBV-CSU-055



HBV-CSU-055-ISO-I



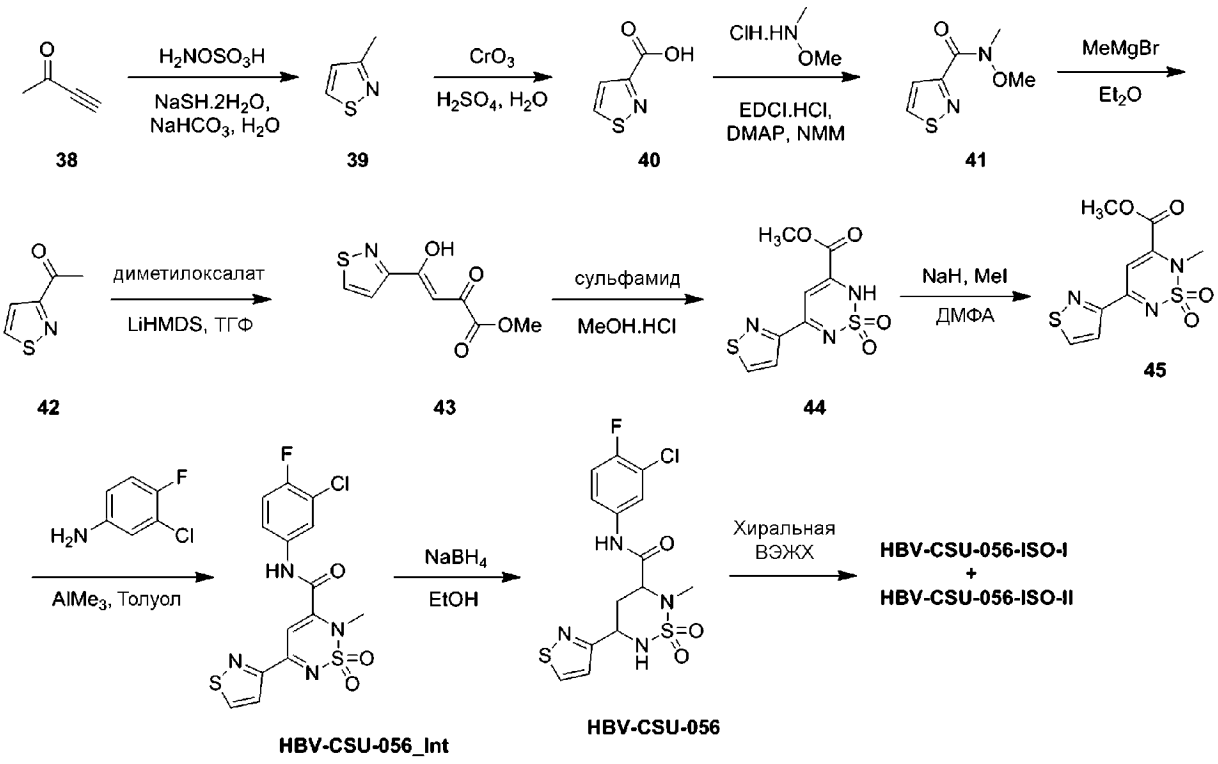
HBV-CSU-055-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–055_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

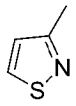
Схема 11:

Схема синтеза цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(изотиазол–3–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–056, HBV–CSU–056–ISO–I и HBV–CSU–056–ISO–II):

Схема 11:

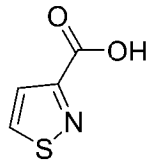


Синтез 3–метилизотиазола (39):



К перемешиваемому раствору бут–3–ин–2–она **38** (17 г, 249,70 ммоль) в H_2O (100 мл) при 0°C добавляли гидроксиламин–О–сульфоновую кислоту (29,1 г, 257,23 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. К этой смеси порциями добавляли бикарбонат натрия (23,72 г, 281,9 ммоль) в течение 20 мин при 0°C, после чего по каплям при 0°C добавляли дигидрат гидросульфида натрия (26 г, 282,2 ммоль) в H_2O (170 мл) в течение 15 мин, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме при 20°C с получением соединения **39** (10 г, 40%) в виде бесцветного сиропа. **ТСХ**: 15% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5); **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,96 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=4,5 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H).

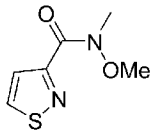
Синтез изотиазол–3–карбоновой кислоты (40):



К перемешиваемому раствору соединения **39** (10 г, 100,85 ммоль) в концентрированной серной кислоте (300 мл) в инертной атмосфере при 0°C порциями

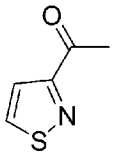
добавляли оксид хрома (VI) (30,25 г, 302,57 ммоль), после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь медленно вливали воду со льдом (3 л) и экстрагировали диэтиловым эфиром (10×600 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения **40** (3 г, 23%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1). **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 10,95 (шс, 1H), 9,16 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=4,6 Гц, 1H); **ЖХМС Вычислено для $C_4H_3NO_2S$**: 128,99; **Наблюдаемое**: 130,4 $(M+1)^+$.

Синтез N–метокси–N–метилизотиазол–3–карбоксамида (41):



К перемешиваемому раствору соединения **40** (3 г, 23,25 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл) в инертной атмосфере при 0°C добавляли EDCI.HCl (4,9 г, 25,58 ммоль), DMAP (2,8 г, 23,25 ммоль), N–метилморфолин (7,65 мл, 69,76 ммоль) и гидрохлорид N, O–диметилгидроксиламина (2,72 г, 27,90 ммоль), после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом и экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии на силикагеле при использовании 40–45% EtOAc/гексанов с получением соединения **41** (2,5 г, 63%) в виде коричневого сиропа. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 9,15 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,33 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для C_6H_7NOS**: 141,02; **Наблюдаемое**: 142,0 $(M+1)^+$. **ЖХ–МС**: 98,67%; 172,9 $(M+1)^+$.

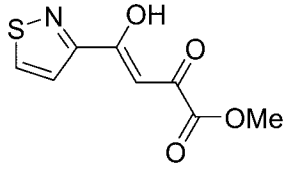
Синтез 1–(изотиазол–3–ил)этан–1–она (42):



К перемешиваемому раствору соединения **41** (2,5 г, 14,53 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (25 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли метилмагнийбромид (58 мл, 58,13 ммоль, 3 М р–р в диэтиловом эфире) в течение 20 мин при –40°C, после чего нагревали до 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония при 0°C и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме при температуре ниже 20°C с получением

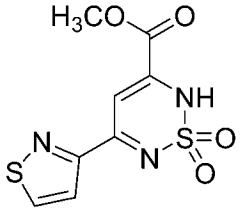
неочищенного соединения **42** (1,8 г, 98%) в виде желтой жидкости. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,8); **^{1}H–ЯМР (500 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 9,15 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для C_5H_5NOS**: 127,01; **Наблюдаемое**: 128,4 $(M+1)^+$.

Синтез метил–(E/Z)–4–гидрокси–4–(изотиазол–3–ил)–2–оксобут–3–еноата (43):



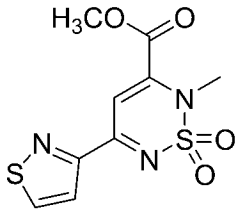
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 1,5 г (50%, масштаб реакции составляет 1.8 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 9,24 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,27–7,24 (м, 1H), 3,86 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_8H_7NO_4S$**: 213,01; **Наблюдаемое**: 214,2 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(изотиазол–3–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (44):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 1,2 г (63%, масштаб реакции составляет 1.5 г) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 9,16 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 3,83 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_8H_7N_3O_4S_2$**: 272,99; **ЖХМС наблюдаемое**: 271,9 $(M-1)^-$.

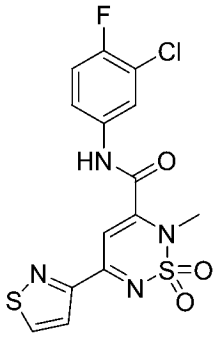
Синтез метил–5–(изотиазол–3–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (45):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для алкилирования, описанного выше, с получением 450 мг (61%, масштаб реакции составляет 700 мг) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,6); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 9,28 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,58 (с, 3H).

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(изотиазол–3–ил)–2–метил–2H–1,2,6–

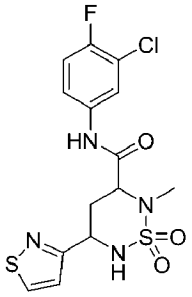
тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–056_Int):



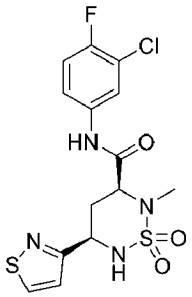
HBV-CSU-056_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **45** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

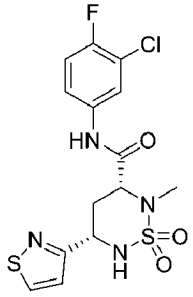
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(изотиазол–3–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–056, HBV–CSU–056–ISO–I и HBV–CSU–056–ISO–II):



HBV-CSU-056



HBV-CSU-056-ISO-I



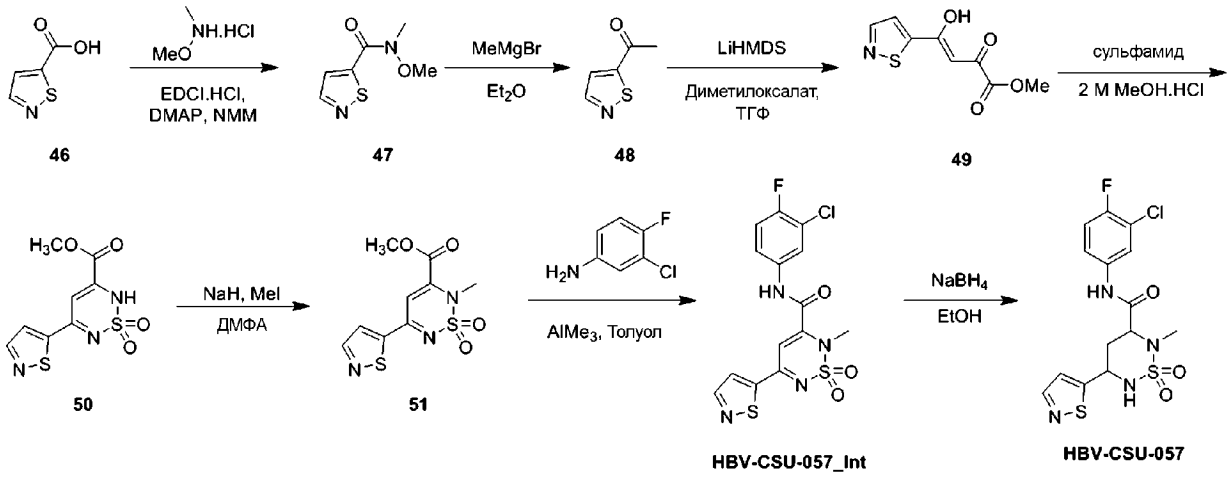
HBV-CSU-056-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–055_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

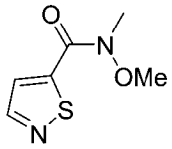
Схема 12:

Схема синтеза цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(изотиазол–5–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–057, HBV–CSU–057–ISO–I и HBV–CSU–057–ISO–II):

Схема 12:

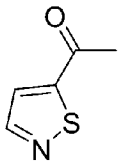


Синтез N–метокси–N–метилизотиазол–5–карбоксамида (47):



К перемешиваемому раствору изотиазол–5–карбоновой кислоты **46** (1,75 г, 13,56 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) в инертной атмосфере при 0°C добавляли N, O–диметилгидроксиламин (1,45 г, 14,92 ммоль), EDCI.HCl (2,85 г, 14,92 ммоль), DMAP (1,66 г, 13,56 ммоль) и N–метилморфолин (4,1 мл, 40,69 ммоль), после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду со льдом и экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 2% MeOH/CH_2Cl_2 с получением соединения **47** (1,2 г, 52%) в виде коричневого сиропа. **ТСХ**: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,64 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,33 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_6H_8N_2O_2S$**: 172,03; **Наблюдаемое**: 173,1 $(M+1)^+$.

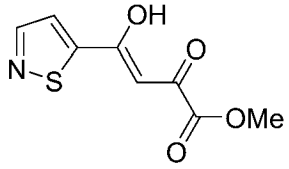
Синтез 1–(изотиазол–5–ил)этан–1–она (48):



К перемешиваемому раствору соединения **47** (1,2 г, 6,97 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (30 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли метилмагнийбромид (6,97 мл, 20,93 ммоль, 3 М р–р в диэтиловом эфире) в течение 10 мин при –40°C, после чего нагревали до 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали диэтиловым эфиром.

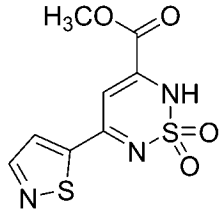
Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением соединения **48** (800 мг, неочищенный продукт) в виде желтой жидкости. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,8); **^{1}Н–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,75 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,04 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 2,64 (с, 3Н).

Синтез метил–(E/Z)–4–гидрокси–4–(изотиазол–5–ил)–2–оксобут–3–еноата (49):



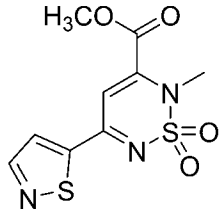
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 600 мг (45%, масштаб реакции составляет 800 мг) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}Н–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,78 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,29 (шс, 1Н), 6,98 (шс, 1Н), 3,86 (с, 3Н).

Синтез метил–5–(изотиазол–5–ил)–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (50):



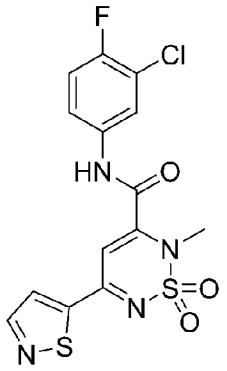
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 300 мг (36%, масштаб реакции составляет 650 мг) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}Н–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,59 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,93 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 6,73 (шс, 1Н), 6,60 (с, 1Н), 3,80 (с, 3Н); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{10}N_4O_4S_2$**: 272,99; **ЖХМС наблюдаемое**: 274,2 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(изотиазол–5–ил)–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (51):



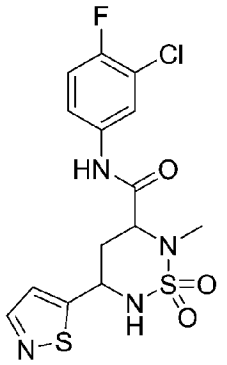
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для алкилирования, описанного выше, с получением 85 мг (32%, масштаб реакции составляет 250 мг) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,48; **^{1}Н–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,80 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,37 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 3,96 (с, 3Н), 3,58 (с, 3Н); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{10}N_4O_4S_2$**: 287,00; **ЖХМС наблюдаемое**: 288,1 $(M+1)^+$.

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(изотиазол–5–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–057_Int):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод A**), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **51** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(изотиазол–5–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–057):

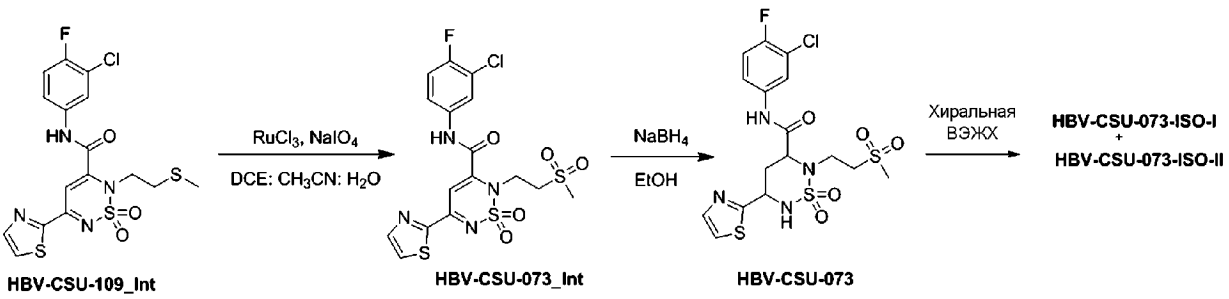


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–057_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 13:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(2–(метилсульфонил)–этил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–73, HBV–CSU–73–ISO–I и HBV–CSU–73–ISO–II):

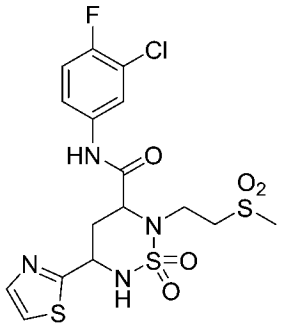
Схема 13:



Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(2–(метилсульфонил)этил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–073_Int):

К перемешиваемому раствору **HBV–CSU–109_Int** (1 г, 2,17 ммоль) в 1,2–дихлорэтане:CH_3CN:H_2O (1:1:2, 20 мл) при комнатной температуре добавляли метапериодат натрия (1,3 г, 6,07 ммоль) и хлорид рутения (22,54 мг, 0,10 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 1% MeOH/CH_2Cl_2. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением **HBV–CSU–073_Int** (560 мг, 53%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,5) (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–(метилсульфо–нил)этил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–073):



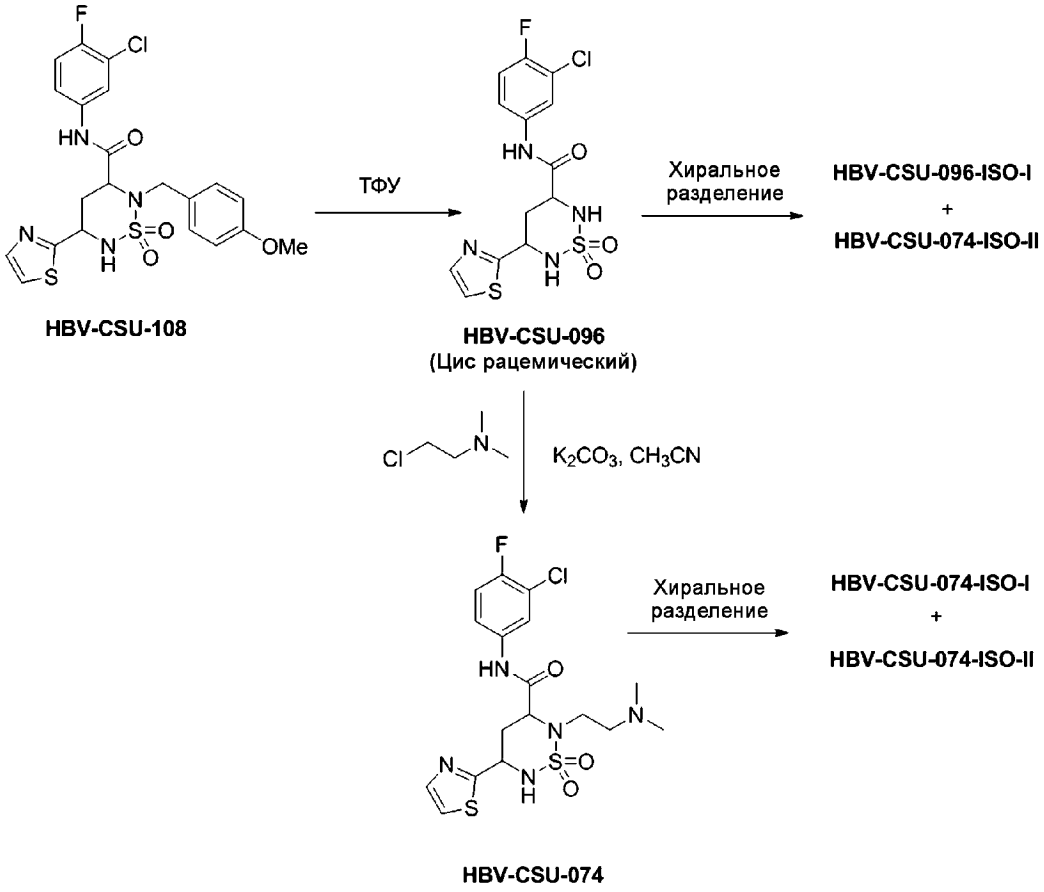
HBV-CSU-073

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–073_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

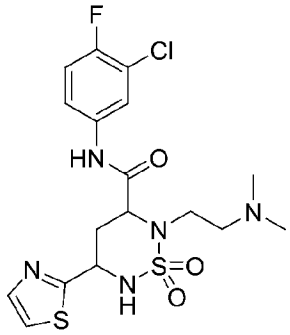
Схема 14:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(2–(диметиламино)этил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–074) и цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–096):

Схема 14:

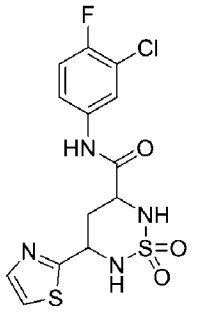


цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(2–(диметиламино)–этил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–074):

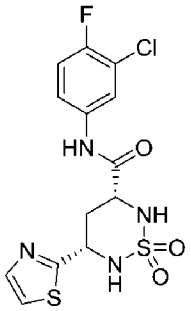


К перемешиваемому раствору **HBV–CSU–096** (20 мг, 0.051 ммоль) в CH_3CN (0,5 мл) при 0°C добавляли K_2CO_3 (14 мг, 0,102 ммоль) и гидрохлорид 2–хлор–N, N–диметилэтан–1–амина (7 мг, 0,051 ммоль). Реакционную перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом. Полученное твердое вещество отфильтровывали и экстрагировали фильтрат этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором; сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **HBV–CSU–074** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

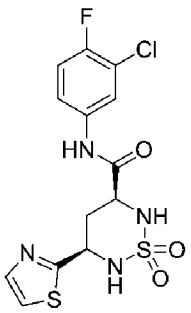
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–096, HBV–CSU–096–ISO–I и HBV–CSU–096–ISO–II):



HBV-CSU-096



HBV-CSU-096-ISO-I



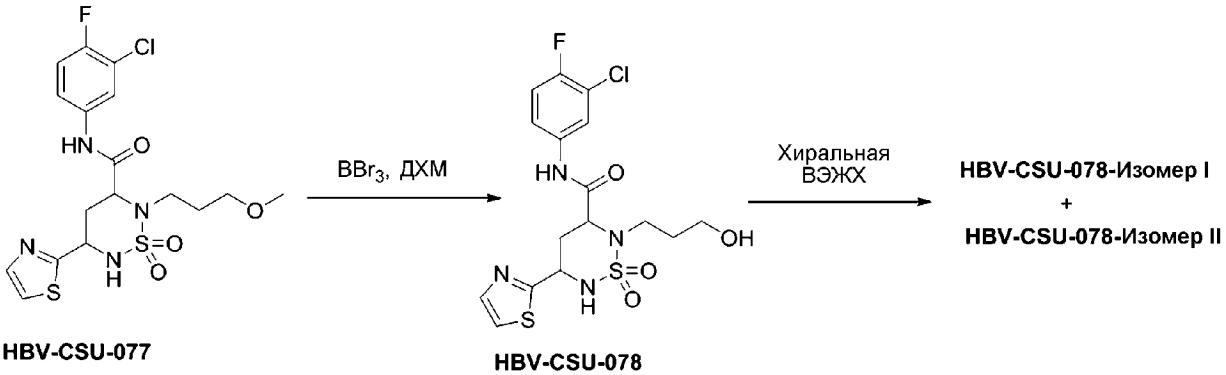
HBV-CSU-096-ISO-II

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–108** (0,14 г, 0,274 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого соединения **HBV–CSU–096** (80 мг, 76%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 15:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(3–гидроксипропил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–078, HBV–CSU–078–ISO–I и HBV–CSU–078–ISO–II):

Схема 15:



HBV-CSU-077

HBV-CSU-078

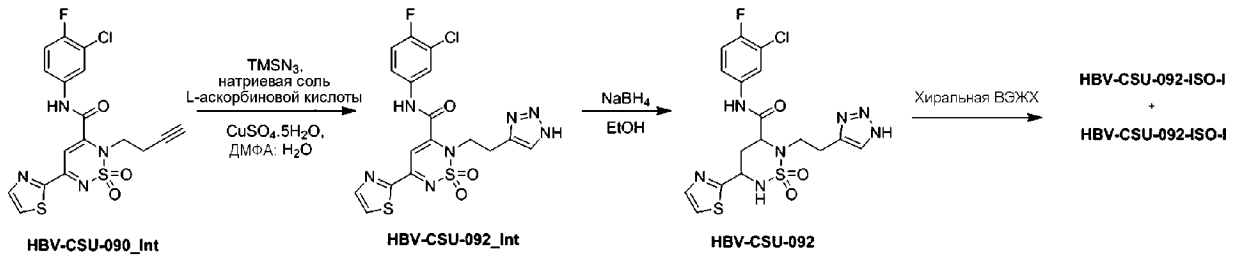
К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–077** (50 мг, 0,108 ммоль) в ДХМ (5 мл) при –40°C добавляли BBr_3 (0,054 г, 0,216 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции в реакционную смесь вливали нас. раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого

соединения **HBV–CSU–078** (0,042 г, 88%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 16:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(2–(метилсульфонил)–этил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–092, HBV–CSU–092–ISO–I и HBV–CSU–092–ISO–II):

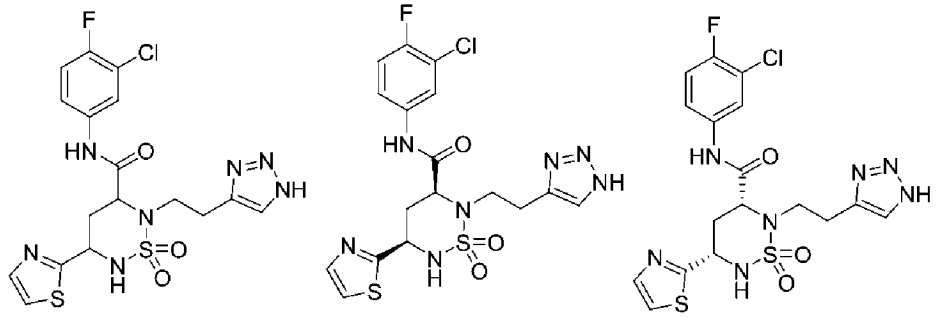
Схема 16:



2–(2–(1H–1,2,3–триазол–4–ил)этил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–092_Int):

К перемешиваемому раствору **HBV–CSU–090_Int** (300 мг, 0,68 ммоль) в смеси ДМФА:H_2O (3:1, 8 мл) при 10°C добавляли пентагидрат сульфата меди (II) (17 мг, 0,068 ммоль) и натриевую соль L–аскорбиновой кислоты (543 мг, 2,73 ммоль) и азидотриметилсилан (0,14 мл, 1,02 ммоль), после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 36 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии на силикагеле при использовании 1–2% MeOH/CH_2Cl_2 с получением **HBV–CSU–092_Int** (80 мг, 24%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3) (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–2–(2–(1H–1,2,3–триазол–4–ил)этил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–092, HBV–CSU–092–ISO–I, HBV–CSU–092–ISO–II):



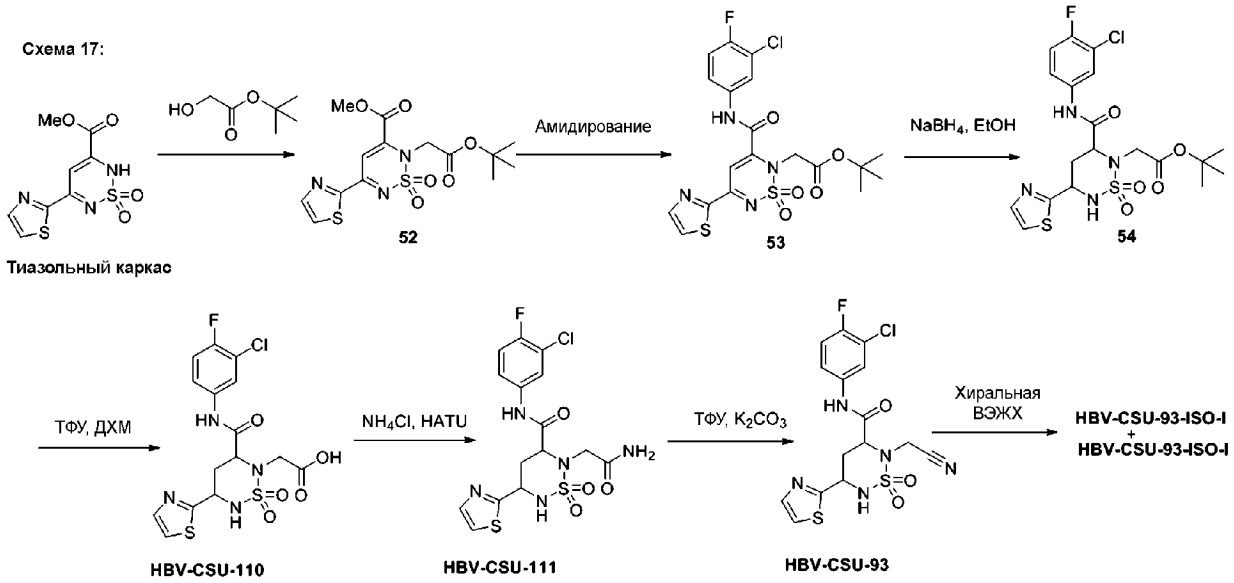
HBV-CSU-092 **HBV-CSU-092-ISO-I** **HBV-CSU-092-ISO-II**

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике,

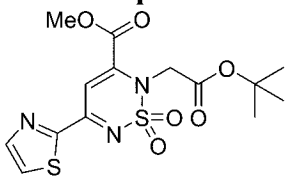
описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–092_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 17:

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(цианометил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–093)/цис–2–(3–((3–хлор–4–фторфенил)карбамоил)–1,1–диоксидо–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–2–ил)уксусная кислота (HBV–CSU–110) и цис–2–(3–((3–хлор–4–фторфенил)карбамоил)–1,1–диоксидо–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–2–ил)уксусная кислота (HBV–CSU–111):

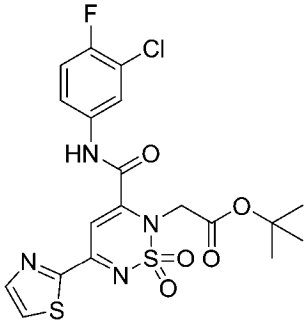


Метил–2–(2–(трет–бутокси)–2–оксоэтил)–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксид (52):



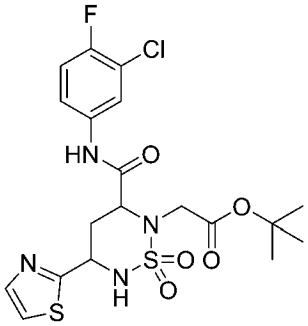
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 6 г (84,74%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для** $C_{14}H_{17}N_3O_6S_2$: 387,06; **ЖХМС наблюдаемое**: 332,15 $(M–55)^+$.

Синтез трет–бутил–2–(3–((3–хлор–4–фторфенил)карбамоил)–1,1–диоксидо–5–(тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–2–ил)ацетата (53):



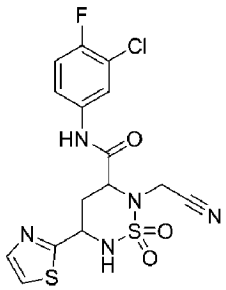
Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **52** и соответствующего амина. ^{1}H–ЯМР указывает на требуемое алкилирование (**Примечание**: ЯМР указывала на контаминацию гидразидом в качестве побочного продукта).

трет–Бутил–2–(3–((3–хлор–4–фторфенил)карбамоил)–1,1–диоксидо–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–2–ил)ацетат (54):

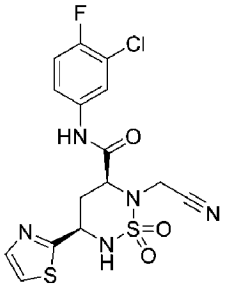


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **Соединения 53**. Неочищенный материал использовали непосредственно в следующей стадии.

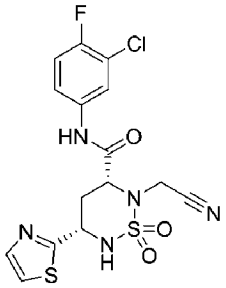
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(цианометил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–093, HBV–CSU–093–ISO–I и HBV–CSU–093–ISO–II):



HBV-CSU-093



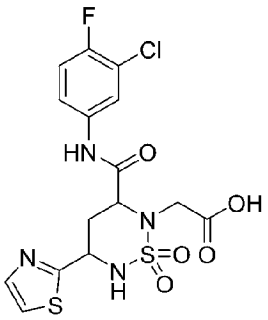
HBV-CSU-093-ISO-I



HBV-CSU-093-ISO-II

К перемешиваемому раствору **HBV–CSU–111** (50 мг, 0,111 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C добавляли ТФУ (0,046 мл, 0,33 ммоль) и перемешивали при такой же температуре в течение 20 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении; добавляли воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали в вакууме с получением твердого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром с получением требуемого соединения **HBV–CSU–093** (0,11 г, 38,32%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,2) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

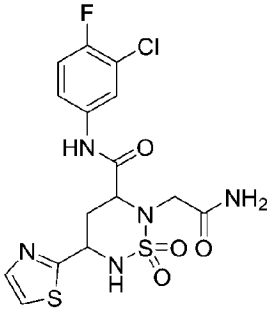
цис–2–(3–((3–Хлор–4–фторфенил)карбамоил)–1,1–диоксидо–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–2–ил)уксусная кислота (HBV–CSU–110):



HBV-CSU-110

К перемешиваемому раствору соединения **54** (0,9 г, 1,78 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли ТФУ (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение промывали диэтиловым эфиром и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением требуемого соединения **HBV–CSU–110** (30 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–2–(3–((3–Хлор–4–фторфенил)карбамоил)–1,1–диоксидо–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–2–ил)уксусная кислота (HBV–CSU–111):



HBV-CSU-111

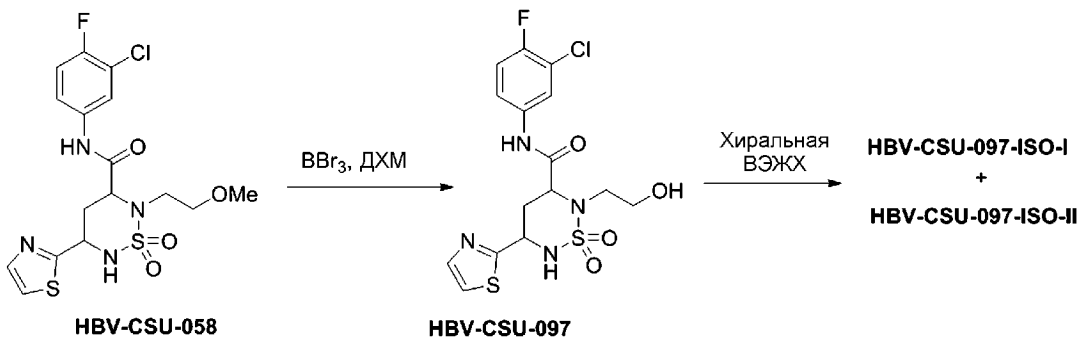
К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–110** (0,16 г, 0,357 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C добавляли DIPEA (0,138 г, 1,07 ммоль) и HATU (0,176 г, 0,464 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. К этому раствору добавляли NH_4Cl (0,056 г, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого соединения **HBV–CSU–111** (0,1 г, 63%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,3) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 18:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(2–гидроксиэтил)–5–(тиазол–2–ил)–

1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–097, HBV–CSU–097–ISO–I и HBV–CSU–097–ISO–II):

Схема 18:

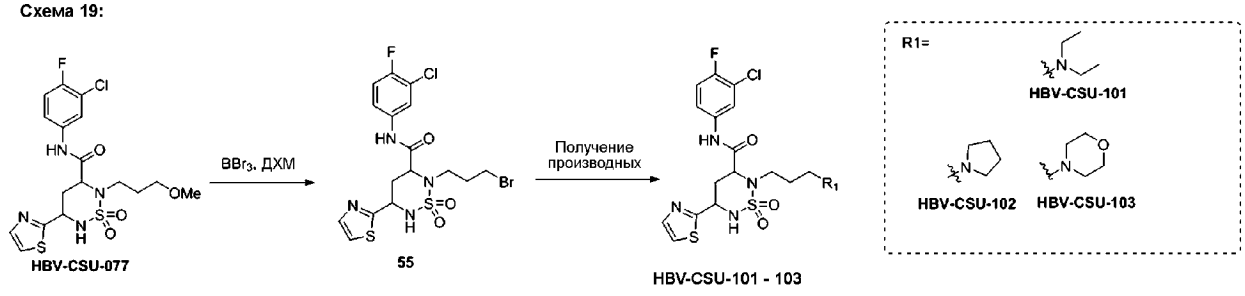


К перемешиваемому раствору **HBV–CSU–058** (0,25 г, 0,558 ммоль) в ДХМ (10 мл) при –40°C добавляли BBr_3 (0,104 мл, 1,11 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции в реакционную смесь вливали нас. раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого соединения **HBV–CSU–097** (0,06 г, 24,79%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,2) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

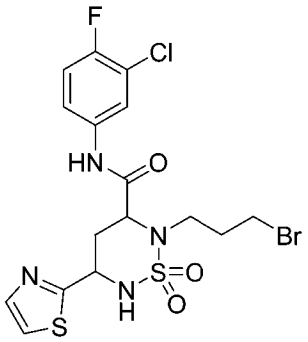
Схема 19:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(3–(диэтиламино)–пропил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–101)/цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(3–(пирролидин–1–ил)пропил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–102) и цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(3–морфолинопропил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–103):

Схема 19:

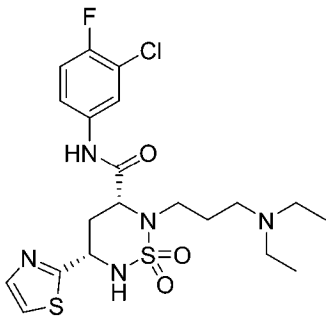


2–(3–Бромпропил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (55):

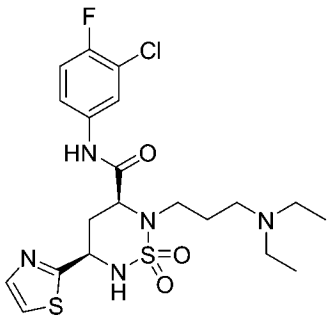


К перемешиваемому раствору **HBV–CSU–077** (2 г, 4,31 ммоль) в ДХМ (20 мл) при –40°C под атмосферой Ar по каплям добавляли BBr_3 (2,02 мл, 21,59 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции в реакционную смесь вливали нас. раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 2% MeOH/ДХМ с получением соединения **55** (1.35 г, 61,08%) в виде коричневого масла. **ЖХМС Вычислено для** $\mathbf{C_{16}H_{17}Br_{Cl}FN_4O_3S_2}$: 509,16; **Наблюдаемое**: 513,35 $(M+4)^+$.

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(3–(диэтиламино)–пропил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–101–ISO–I и HBV–CSU–101–ISO–II):



HBV-CSU-101-ISO-I

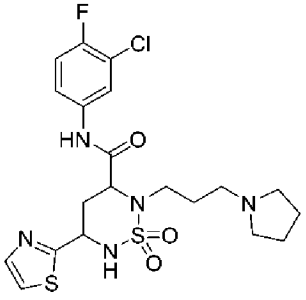


HBV-CSU-101-ISO-II

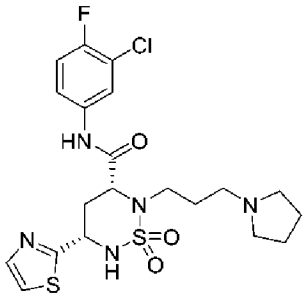
К перемешиваемому раствору соединения **55** (0,3 г, 0,585 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли K_2CO_3 (0,161 г, 1,17 ммоль) и диэтиламин (0,042 г, 0,585 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом. Полученное твердое вещество отфильтровывали, а фильтрат экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором; сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **HBV–CSU–101** (0,26 г, 75,80%) в виде белого твердого вещества (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(3–(пирролидин–1–ил)пропил)–5–(тиазол–2–

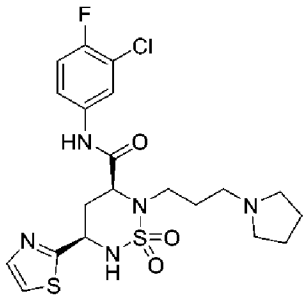
ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–102, HBV–CSU–102–ISO–I и HBV–CSU–102–ISO–II):



HBV-CSU-102



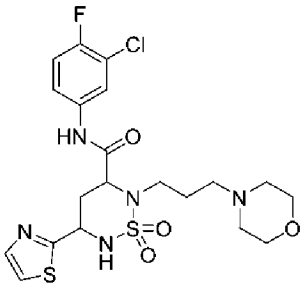
HBV-CSU-102-ISO-I



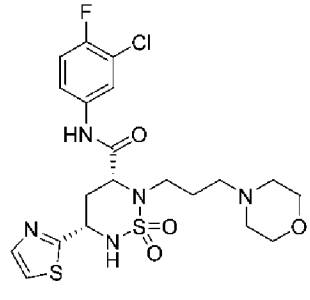
HBV-CSU-102-ISO-II

К перемешиваемому раствору соединения **55** (0,5 г, 0,976 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли K_2CO_3 (0,404 г, 2,92 ммоль) и пирролидин (0,138 г, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом. Полученное твердое вещество отфильтровывали, а фильтрат экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **HBV–CSU–102** (цис–изомер) (0,12 г, 24,53%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

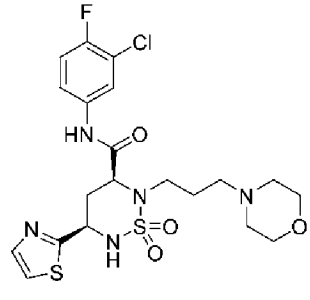
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(3–морфолино–пропил)–5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–103):



HBV-CSU-103



HBV-CSU-103-ISO-I



HBV-CSU-103-ISO-II

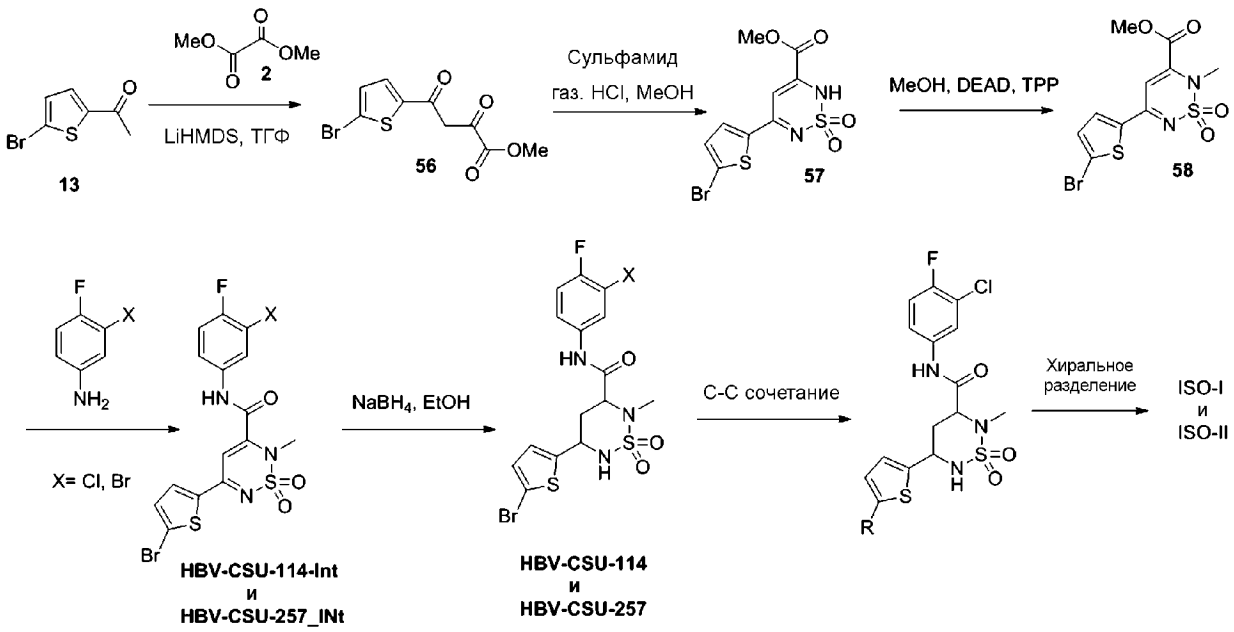
К перемешиваемому раствору соединения **55** (0,5 г, 0,976 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли K_2CO_3 (0,404 г, 2,92 ммоль) и морфолин (0,169 г, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом. Полученное твердое вещество отфильтровывали, а фильтрат экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **HBV–CSU–103** (0,16 г, 31,74%) в виде белого твердого

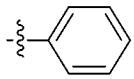
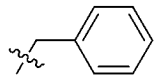
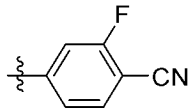
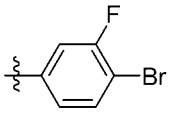
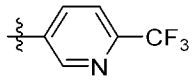
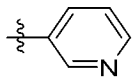
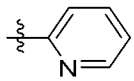
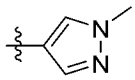
вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

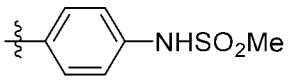
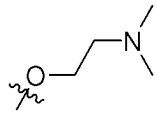
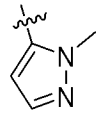
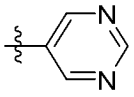
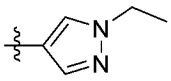
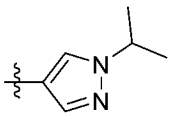
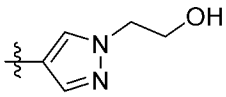
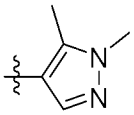
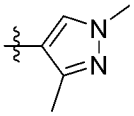
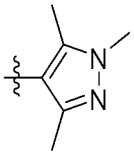
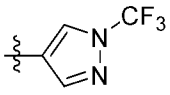
Схема 20:

Общая схема синтеза производных 5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида с вариантами 5–замещенного тиофена и анилина:

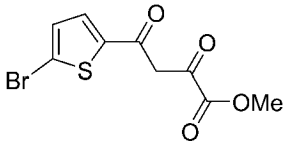
Схема 20



Целевое соединение	Реакция сочетания	Анилин (X=Cl, Br)	#2 (вариант R)
HBV-CSU-114	-	X=Cl	Br
HBV-CSU-115	Сочетание Негиси	X=Cl	Метил
HBV-CSU-116	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-117	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-156	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-157	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-158	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-159	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-160	Сочетание Стилле	X=Cl	
HBV-CSU-161	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-162	Сочетание Сузуки	X=Cl	

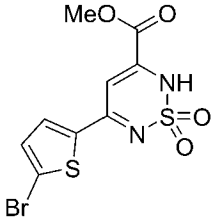
HBV-CSU-163	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-188	Замещение	X=Cl	
HBV-CSU-257	-	X=Br	Br
HBV-CSU-271	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-272	Сочетание Стилле	X=Cl	
HBV-CSU-291	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-292	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-293	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-312	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-313	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-314	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-321	Сочетание Сузуки	X=Cl	

Синтез метил–4–(5–бромтиофен–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (56):



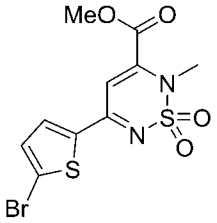
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 115 г (81%, масштаб реакции составляет 100 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,12 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,03 (шс, 1H), 3,84 (с, 3H); {**Примечание**: Енольную форму, наблюдаемую на ^{1}H–ЯМР, и пик енольного спирта не наблюдали}. **ЖХМС Вычислено для $C_9H_7BrO_4S$**: 289,92; **Наблюдаемое**: 290,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(5–бромтиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (57):



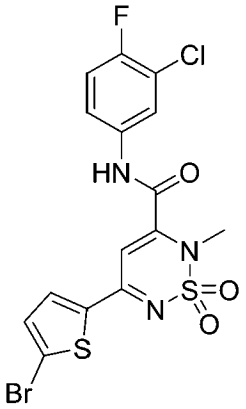
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 100 г (72%, масштаб реакции составляет 115 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 20% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,85 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,84 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_7BrN_2O_4S_2$**: 349,90; **ЖХМС наблюдаемое**: 352,90 $(M+2)^+$.

Синтез метил–5–(5–бромтиофен–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (58):



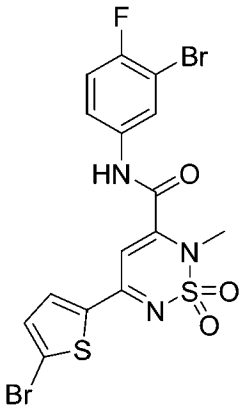
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода A для алкилирования, описанного выше, с получением 65 г (62%, масштаб реакции составляет 100 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,11 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,50 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_9BrN_2O_4S_2$**: 363,92; **ЖХМС наблюдаемое**: 366,90 $(M+2)^+$.

5–(5–Бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–0114–Int):



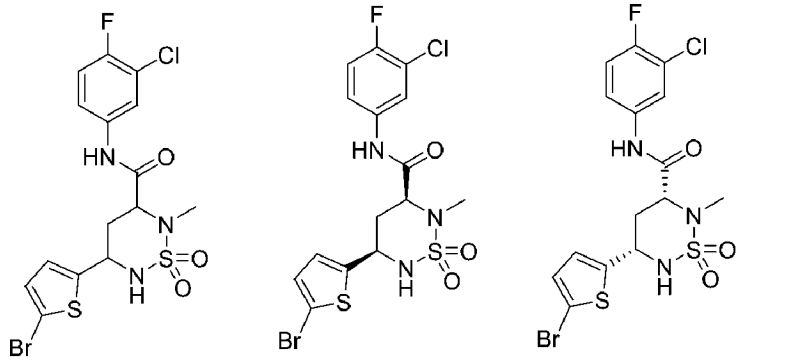
Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **58** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

N–(3–Бром–4–фторфенил)–5–(5–бромтиофен–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–257_Int):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод B), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **58** и соответствующего амина. Неочищенное промежуточное соединение подтверждали с помощью ЖХМС и использовали в следующей стадии.

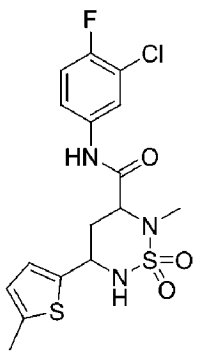
5–(5–Бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–114, HBV–CSU–114–ISO–I и HBV–CSU–114–ISO–II):



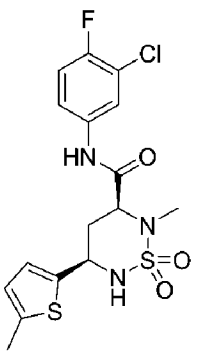
HBV-CSU-114 **HBV-CSU-114-ISO-I** **HBV-CSU-114-ISO-II**

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–0114–Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

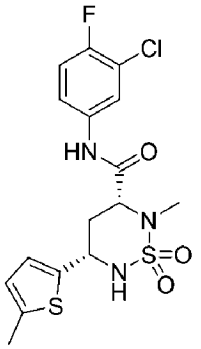
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–метилтиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–115, HBV–CSU–115–ISO–I и HBV–CSU–115–ISO–II):



HBV-CSU-115



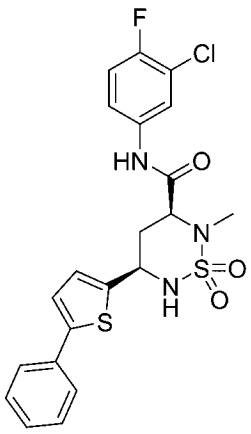
HBV-CSU-115-ISO-I



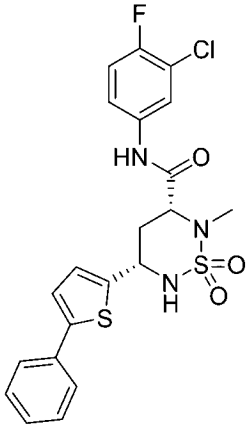
HBV-CSU-115-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Негиси, при использовании **HBV–CSU–114** и диметилцинка (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–фенил–тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–116–ISO–I и HBV–CSU–116–ISO–II):



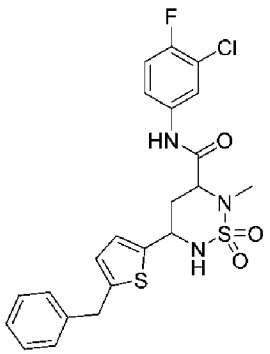
HBV-CSU-116-ISO-I



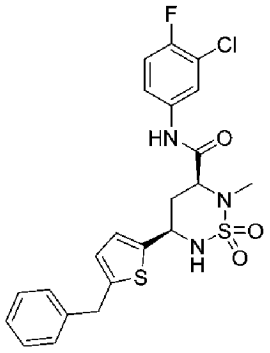
HBV-CSU-116-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

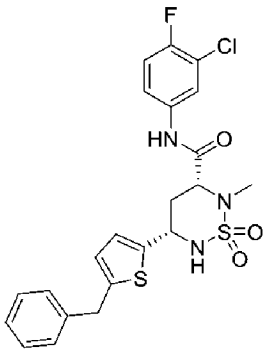
цис–N–(5–Бензилтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–117, HBV–CSU–117–ISO–I и HBV–CSU–117–ISO–II):



HBV-CSU-117



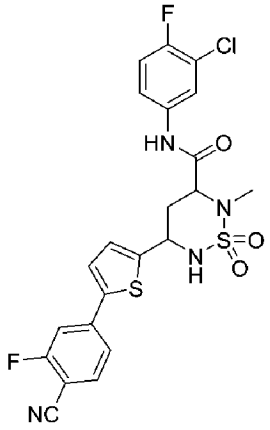
HBV-CSU-117-ISO-I



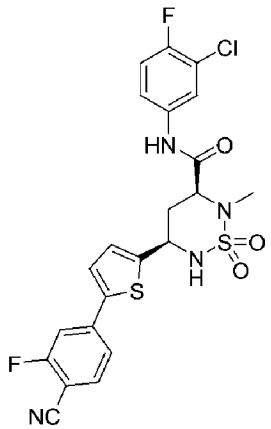
HBV-CSU-117-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании HBV–CSU–114 и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

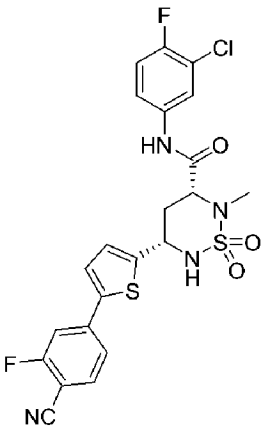
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–(4–циано–3–фторфенил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–156, HBV–CSU–156–ISO–I и HBV–CSU–156–ISO–II):



HBV-CSU-156



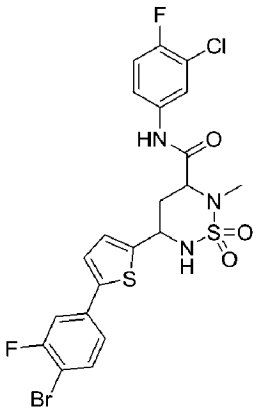
HBV-CSU-156-ISO-I



HBV-CSU-156-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

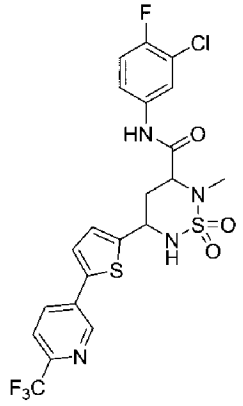
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–(4–бром–3–фторфенил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–157):



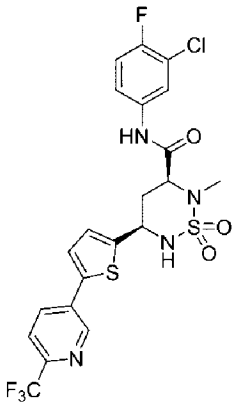
HBV-CSU-157

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

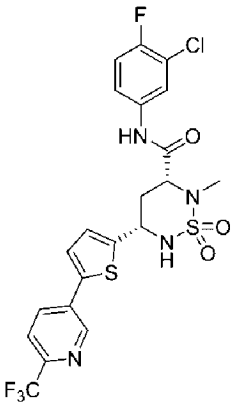
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(6–(трифторметил)–пиридин–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–158, HBV–CSU–158–ISO–I и HBV–CSU–158–ISO–II):



HBV-CSU-158



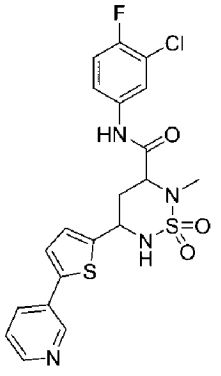
HBV-CSU-158-ISO-I



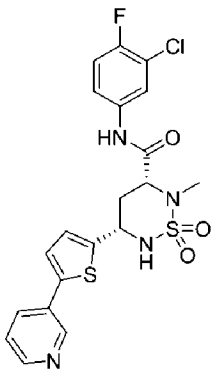
HBV-CSU-158-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

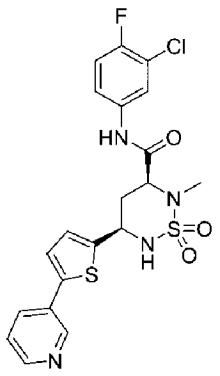
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(пиридин–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–159, HBV–CSU–159–ISO–I и HBV–CSU–159–ISO–II):



HBV-CSU-159



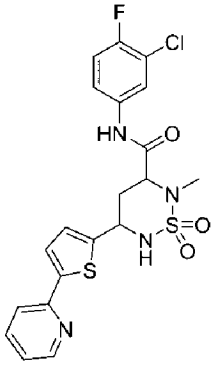
HBV-CSU-159-ISO-I



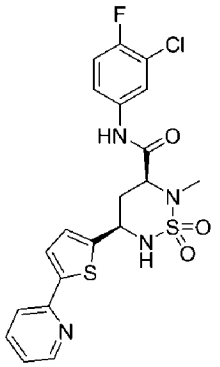
HBV-CSU-159-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

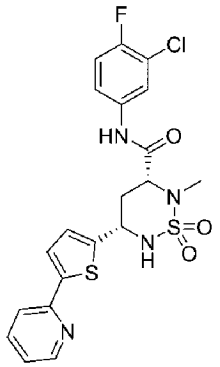
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(пиридин–2–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–160, HBV–CSU–160–ISO–I и HBV–CSU–160–ISO–II):



HBV-CSU-160



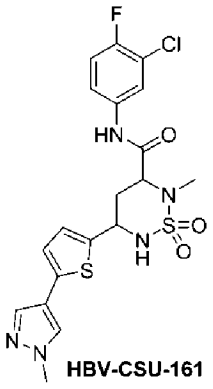
HBV-CSU-160-ISO-I

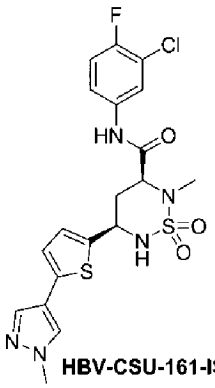


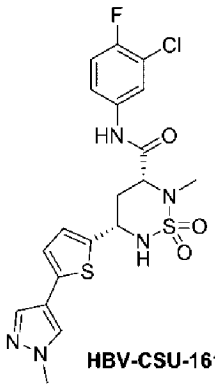
HBV-CSU-160-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–161, HBV–CSU–161–ISO–I и HBV–CSU–161–ISO–II):

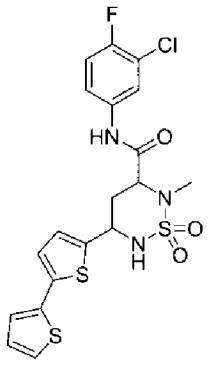

HBV-CSU-161

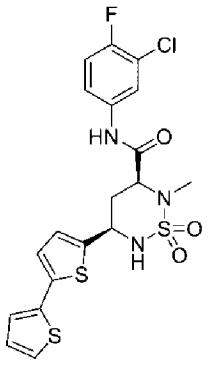

HBV-CSU-161-ISO-I

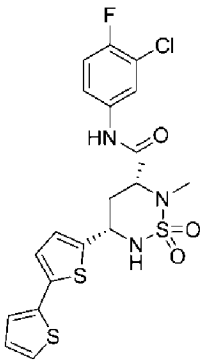

HBV-CSU-161-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–5–([2,2'–Битиофен]–5–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–162, HBV–CSU–162–ISO–I и HBV–CSU–162–ISO–II):

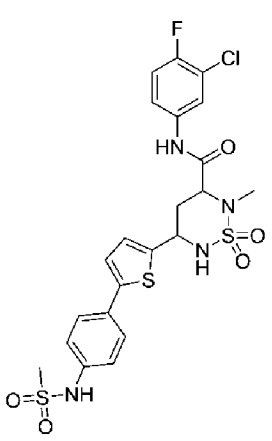

HBV-CSU-162

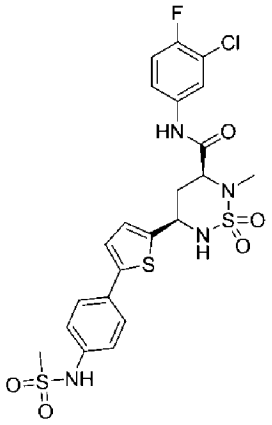

HBV-CSU-162-ISO-I

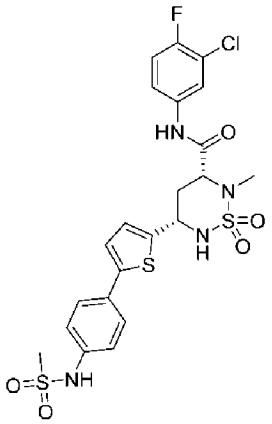

HBV-CSU-162-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(4–(метилсульфон–амидо)фенил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–163, HBV–CSU–163–ISO–I и HBV–CSU–163–ISO–II):

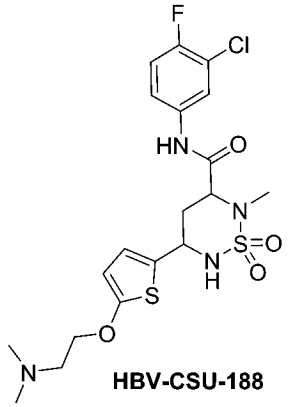

HBV-CSU-163


HBV-CSU-163-ISO-I


HBV-CSU-163-ISO-II

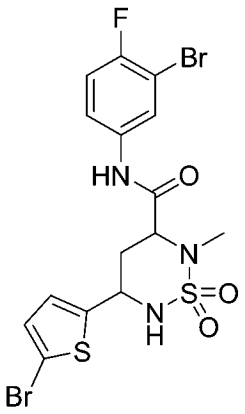
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–(2–(диметил–амино)этокси)–тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–188):


HBV-CSU-188

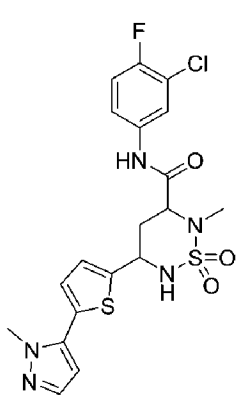
В закрытой пробирке диметиламиноэтанол (462 мг, 5,188 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл), добавляли металлический натрий (114,8 мг, 5,188 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К этой реакционной смеси добавляли **HBV–CSU–114** (500 мг, 1,0374 ммоль) и CuBr (14,8 мг, 0,1037 ммоль) и нагревали до 100°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный р–р хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии, с получением чистого требуемого соединения (12 мг, 2%) в виде твердого вещества (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Бром–4–фторфенил)–5–(5–бромтиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–257):

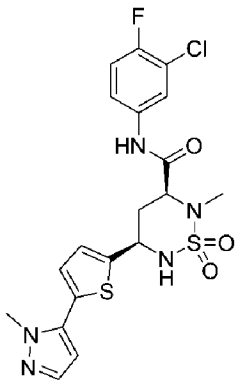


Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании **HBV–CSU–257–Int–1** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

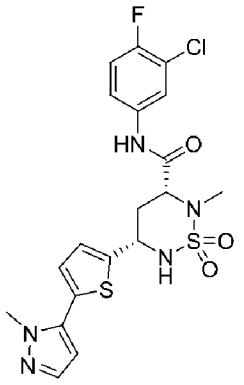
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–5–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–271, HBV–CSU–271–ISO–I и HBV–CSU–271–ISO–II):



HBV-CSU-271



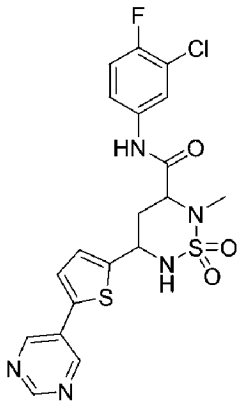
HBV-CSU-271-ISO-I



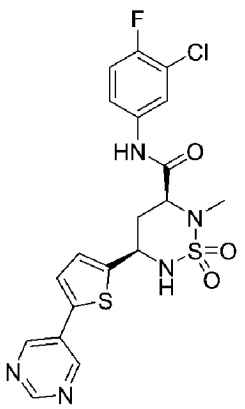
HBV-CSU-271-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

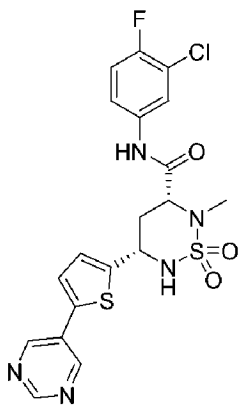
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(пиримидин–5–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–272, HBV–CSU–272–ISO–I и HBV–CSU–272–ISO–II):



HBV-CSU-272



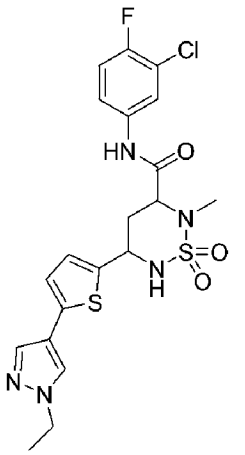
HBV-CSU-272-ISO-I



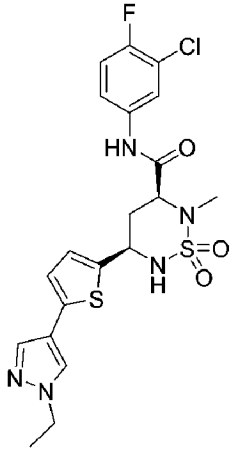
HBV-CSU-272-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

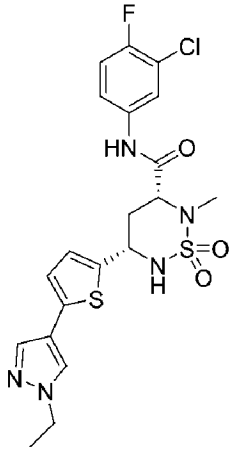
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–(1–этил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–291, HBV–CSU–291–ISO–I и HBV–CSU–291–ISO–II):



HBV-CSU-291



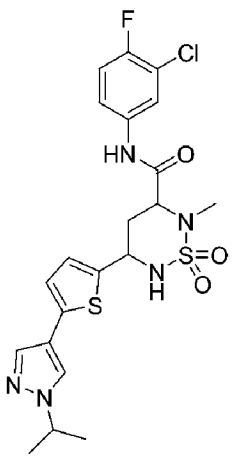
HBV-CSU-291-ISO-I

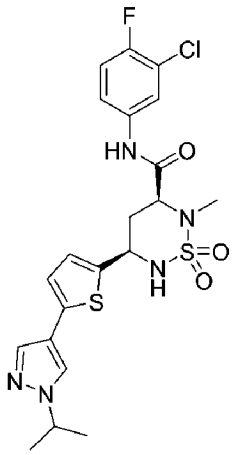


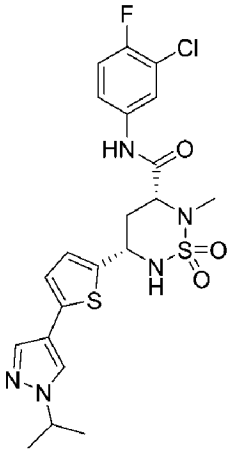
HBV-CSU-291-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–(1–изопропил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–292, HBV–CSU–292–ISO–I и HBV–CSU–292–ISO–II):

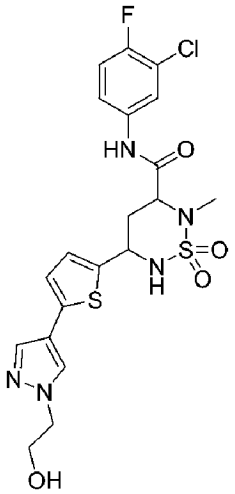

HBV-CSU-292

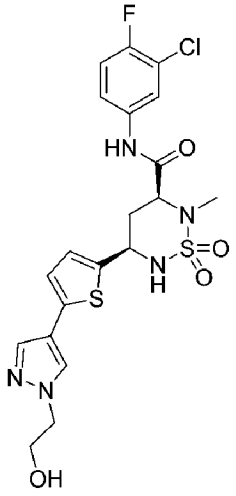

HBV-CSU-292-ISO-I

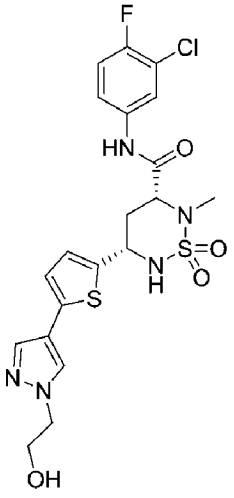

HBV-CSU-292-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–(1–(2–гидрокси–этил)–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–293, HBV–CSU–293–ISO–I и HBV–CSU–293–ISO–II):

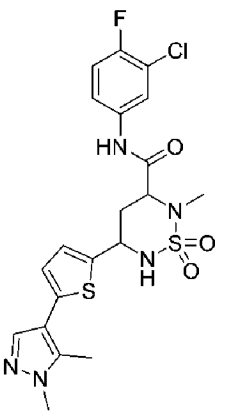

HBV-CSU-293


HBV-CSU-293-ISO-I

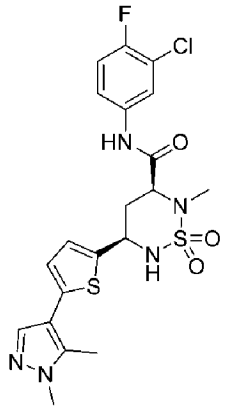

HBV-CSU-293-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

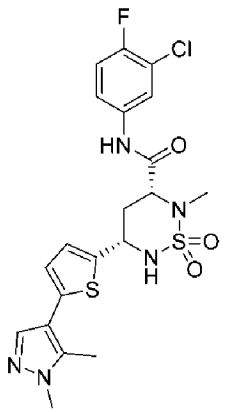
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–(1,5–диметил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–312, HBV–CSU–312–ISO–I и HBV–CSU–312–ISO–II):



HBV-CSU-312



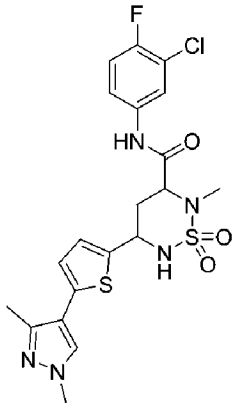
HBV-CSU-312-ISO-I



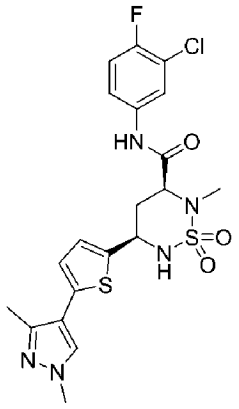
HBV-CSU-312-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

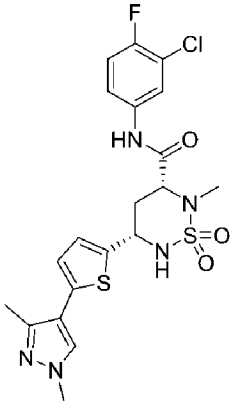
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–(1,3–диметил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–313, HBV–CSU–313–ISO–I и HBV–CSU–313–ISO–II):



HBV-CSU-313



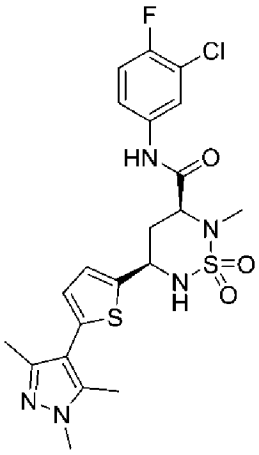
HBV-CSU-313-ISO-I



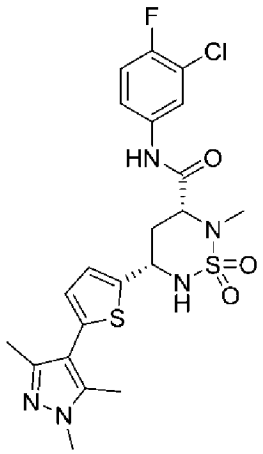
HBV-CSU-313-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1,3,5–триметил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–314–ISO–I и HBV–CSU–314–ISO–II):



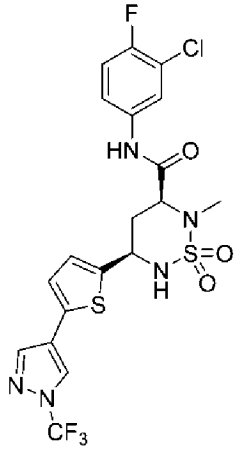
HBV-CSU-314-ISO-I



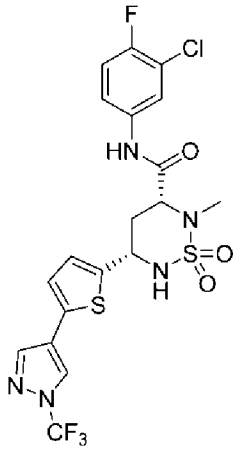
HBV-CSU-314-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–(трифторметил)–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–321–ISO–I и HBV–CSU–321–ISO–II):



HBV-CSU-321-ISO-I



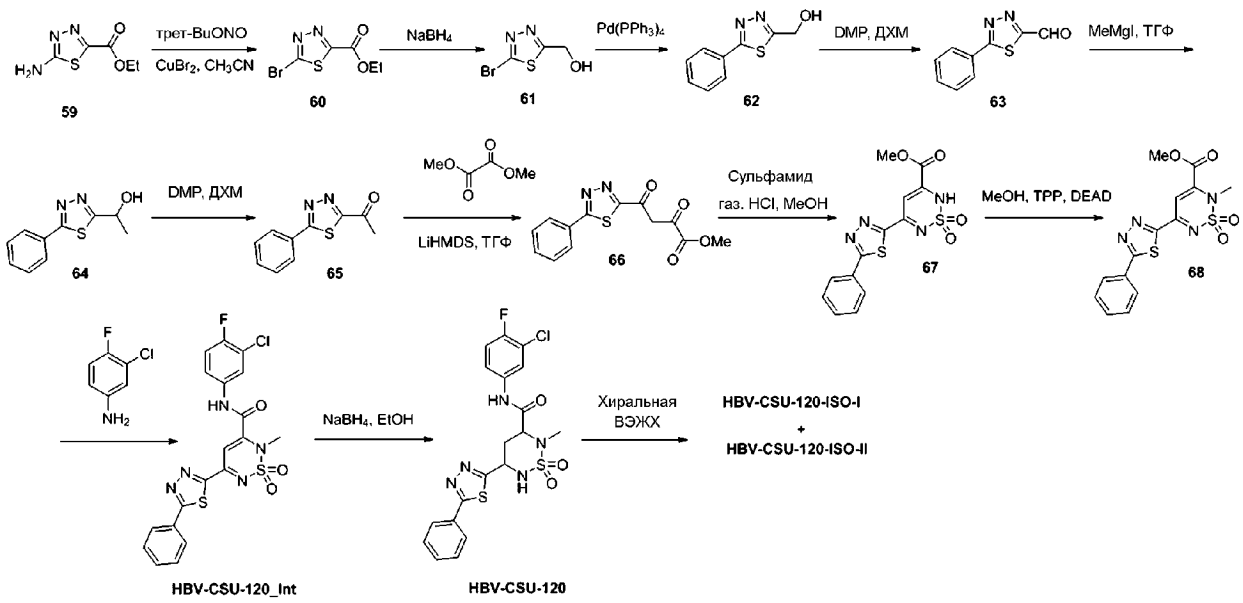
HBV-CSU-321-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–114** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

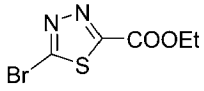
Схема 21:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–фенил–1,3,4–тиадиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–120, HBV–CSU–120–ISO–I и HBV–CSU–120–ISO–II):

Схема 21:

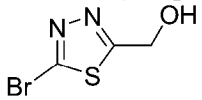


Синтез этил–5–бром–1,3,4–тиадиазол–2–карбоксилата (60):



К перемешиваемому раствору соединения **59** (21 г, 121,38 ммоль) в ACN (400 мл) добавляли $CuBr_2$ (53,3 г, 239,01 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К этому раствору по каплям добавляли трет–бутилнитрит (24,65 г, 239,04 ммоль) в течение 20 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем нагревали при 60°C в течение 30 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой; этилацетатом и фильтровали через слой Celite. Органический слой отделяли; промывали солевым раствором; сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **60** (25 г, 87,40%) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексан (R_f: 0,7); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 4,45–4,40 (м, 2H), 1,34 (т, J=6,8 Гц, 3H).

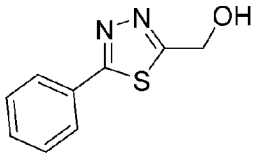
Синтез (5–бром–1,3,4–тиадиазол–2–ил)метанола (61):



К перемешиваемому раствору соединения **60** (25 г, 105,96 ммоль) в MeOH (250 мл) при 0°C порциями добавляли $NaBH_4$ (12 г, 317,20 ммоль) и перемешиваемой при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали уксусную кислоту (5 мл); разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали нас. раствором $NaHCO_3$; сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

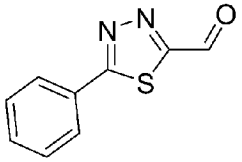
при использовании 15% EtOAc/гексанов с получением соединения **61** (15 г, 73%) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3); **^{1}Н–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 6,39 (т, J=6,0 Гц, 1Н), 4,85–4,83 (с, 2Н); **ЖХМС Вычислено для $C_3H_3BrN_2OS$**: 193,91; **Наблюдаемое**: 194,90 $(M+1)^+$.

Синтез (5–фенил–1,3,4–тиадиазол–2–ил)метанола (62):



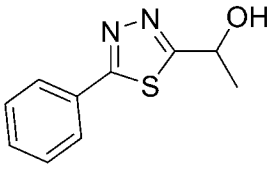
К смеси бромзамещенного соединения **61** (3 г, 15,54 ммоль) и фенилбороновой кислоты (2,27 г, 18,65 ммоль) в смеси толуола:EtOH (1:1, 160 мл) добавляли 2М раствор Na_2CO_3 (4,92 г, 46,41 ммоль) и пропускали Ar в течение 30 мин. К этому раствору добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,890 г, 0,77 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 100°С в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой Celite и выпаривали фильтрат в вакууме. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором; сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 15% EtOAc/гексанов с получением соединения **62** в виде желтого твердого вещества. Такую же реакцию проводили в масштабе 2×3 г с получением 11 г требуемого соединения. **ТСХ**: 50% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_8N_2OS$**: 192,04; **Наблюдаемое**: 192,95 $(M+1)^+$.

Синтез 5–фенил–1,3,4–тиадиазол–2–карбальдегида (63):



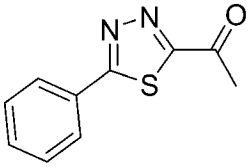
К перемешиваемому раствору соединения **62** (11 г, 57,29 ммоль) в ДХМ (330 мл) добавляли периодинан Десса–Мартина (36,47 г, 85,98 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли нас. раствор $NaHCO_3$; нас. раствор тиосульфата натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 5% EtOAc/гексанов с получением соединения **63** (8 г, 73,5%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 50% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4); **^{1}Н–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 10,18 (с, 1Н), 8,12–8,10 (м, 1Н), 7,67–7,55 (м, 4Н).

Синтез 1–(5–фенил–1,3,4–тиадиазол–2–ил)этан–1–ола (64):



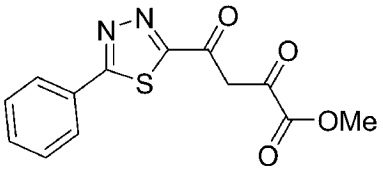
К перемешиваемому раствору соединения **63** (8 г, 42,10 ммоль) в сухом ТГФ (80 мл) при 0°C в инертной атмосфере по каплям добавляли метилмагнийиодид (3М, 42 мл, 126,70 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 20% EtOAc/гексанов с получением соединения **64** (0,5 г, 76,53%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,2); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 7,97–7,95 (м, 2H), 7,56–7,54 (м, 3H), 6,41 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,15–5,12 (м, 1H), 1,50–1,40 (м, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_{10}N_2OS$**: 206,05; **Наблюдаемое**: 206,90 $(M+1)^+$.

Синтез 1–(5–фенил–1,3,4–тиадиазол–2–ил)этан–1–она (65):



К перемешиваемому раствору соединения **64** (7 г, 33,98 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли периодинан Десса–Мартина (27,37 г, 64,56 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли нас. раствор $NaHCO_3$; нас. раствор тиосульфата натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 5% EtOAc/гексанов с получением соединения **65** (3,2 г, 43,24%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,08–8,05 (м, 2H), 7,62–7,54 (м, 3H), 2,73 (м, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_8N_2OS$**: 204,04; **Наблюдаемое**: 204,95 $(M+1)^+$.

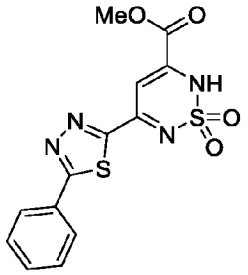
Синтез метил–2,4–диоксо–4–(5–фенил–1,3,4–тиадиазол–2–ил)бутаноата (66):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода

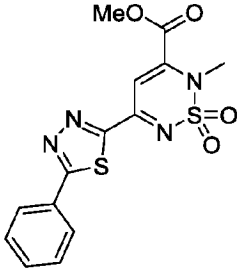
синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 4,44 г (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 3,13 г) в виде светло–коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{10}N_2O_4S$**: 290,04; **Наблюдаемое**: 290,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(5–фенил–1,3,4–тиадиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (67):



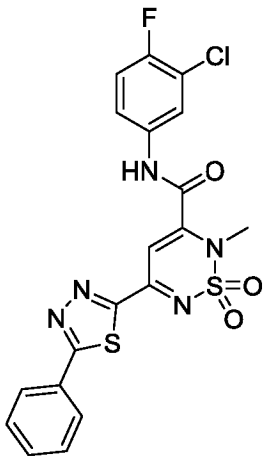
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 1,2 г (24,89%, масштаб реакции составляет 4 г) в виде светло–коричневого твердого вещества. **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,07–8,04 (м, 2H), 7,61–7,55 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 3,82 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{10}N_4O_4S_2$**: 350,01; **ЖХМС наблюдаемое**: 351 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2–метил–5–(5–фенил–1,3,4–тиадиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (68):



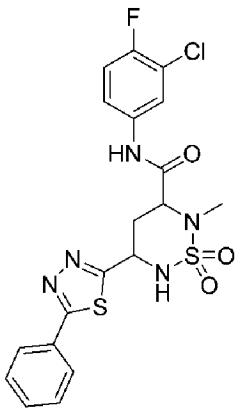
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 1 г (96,15%, масштаб реакции составляет 1 г) в виде светло–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3).

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–фенил–1,3,4–тиадиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–120_Int):

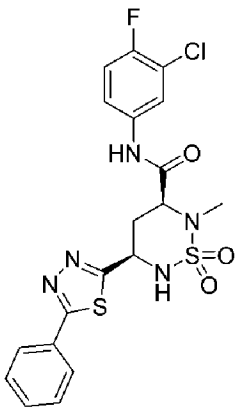


Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **68** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

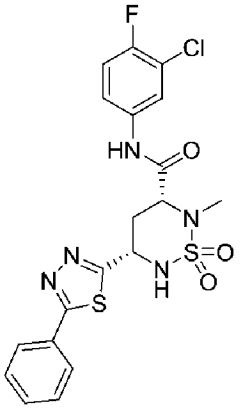
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–фенил–1,3,4–тиадиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–120, HBV–CSU–120–ISO–I и HBV–CSU–120–ISO–II):



HBV-CSU-120



HBV-CSU-120-ISO-I



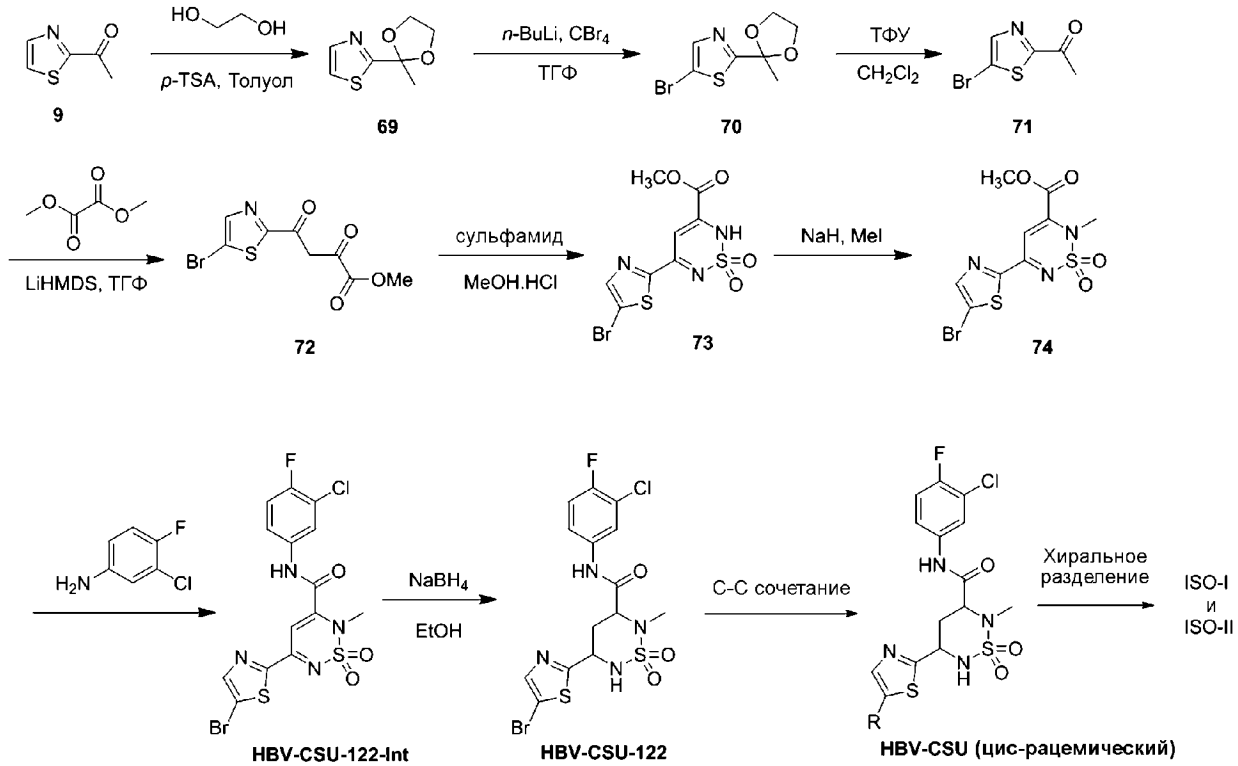
HBV-CSU-120-ISO-II

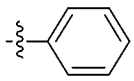
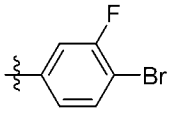
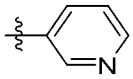
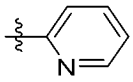
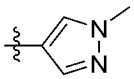
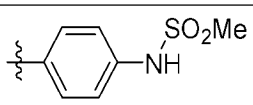
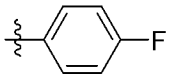
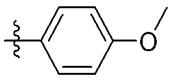
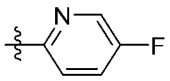
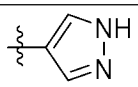
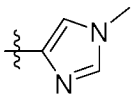
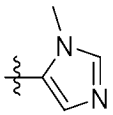
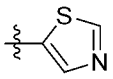
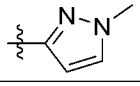
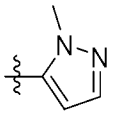
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–120_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 22:

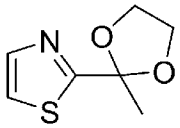
Общая схема синтеза производных 5–(тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида с различными 5–замещенными тиазолами:

Схема 22:


HO
OH
p-TSA, Толуол
n-BuLi, CBr4
ТГФ
ТФУ
CH2Cl2
9
69
70
71
LiHMDS, ТГФ
72
сульфамид
MeOH.HCl
73
NaH, MeI
74
H2N
NaBH4
EtOH
C-C сочетание
Хиральное разделение
ISO-I
и
ISO-II
HBV-CSU-122-Int
HBV-CSU-122
HBV-CSU (цис-рацемический)

Целевое соединение	Реакция сочетания	#2 (вариант R)
HBV-CSU-122	-	Br
HBV-CSU-124	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-173	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-175	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-176	Сочетание Стилле	
HBV-CSU-177	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-178	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-179	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-248	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-250	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-252	Сочетание Стилле	
HBV-CSU-254	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-276	Сочетание Стилле	
HBV-CSU-277	Сочетание Стилле	
HBV-CSU-278	Сочетание Стилле	
HBV-CSU-280	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-281	Сочетание Сузуки	

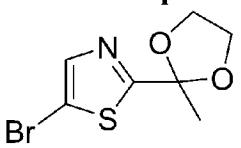
Синтез 2–(2–метил–1,3–диоксолан–2–ил)тиазола (69):



К перемешиваемому раствору 1–(тиазол–2–ил)этан–1–она **9** (13 г, 102,36 ммоль) в

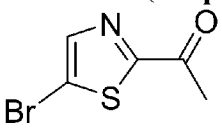
толуоле (250 мл) в инертной атмосфере при комнатной температуре добавляли этан–1,2–диол (5,71 мл, 153,54 ммоль) и п–толуолсульфоновую кислоту (1,16 г, 6,14 ммоль) с последующим нагреванием до 120°C при использовании аппарата Дина–Старка и перемешиванием в течение 24 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции летучие вещества удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли CH_2Cl_2 (300 мл) и промывали 10% раствором $NaHCO_3$ (100 мл). Органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением соединения **69** (13 г, 74%) в виде желтой жидкости. **ТСХ**: 10% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,80 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,71 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,08–4,01 (м, 2H), 4,00–3,93 (м, 2H), 1,71 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_7H_9NO_2S$**: 171,04; **Наблюдаемое**: 171,8 $(M+1)^+$.

Синтез 5–бром–2–(2–метил–1,3–диоксолан–2–ил)тиазола (70):



К перемешиваемому раствору соединения **69** (17 г, 99,41 ммоль) в безводном ТГФ (275 мл) в инертной атмосфере при –78°C по каплям добавляли н–бутиллитий (39,7 мл, 99,4 ммоль) в течение 15 мин, а затем перемешивали в течение 1 ч. К этой смеси по каплям добавляли тетрабромид углерода (33 г, 99,4 ммоль) в безводном ТГФ (75 мл) в течение 20 мин при –78°C, после чего нагревали до 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 3% EtOAc/гексанов с получением соединения **70** (15 г, 60%) в виде коричневой жидкости. **ТСХ**: 10% EtOAc/гексаны (R_f: 0,8); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,88 (с, 1H), 4,07–4,01 (м, 2H), 4,00–3,93 (м, 2H), 1,68 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_7H_8BrNO_2S$**: 248,95; **Наблюдаемое**: 249,8 $(M+1)^+$.

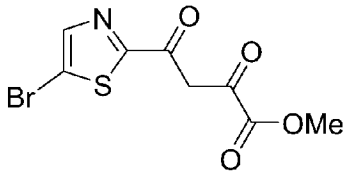
Синтез 1–(5–бромтиазол–2–ил)этан–1–она (71):



К перемешиваемому раствору соединения **70** (15 г, 60,24 ммоль) в смеси CH_2Cl_2 (150 мл) и H_2O (5 мл) при 0°C добавляли трифторуксусный ангидрид (150 мл, 10 об), после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 36 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции летучие вещества удаляли в вакууме. Неочищенный продукт разбавляли CH_2Cl_2 (500 мл), затем промывали 10% водным раствором $NaHCO_3$ (150 мл). Органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного

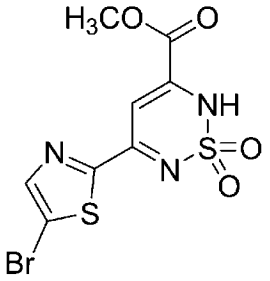
соединения **71** (10,5 г, 85%) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 10% EtOAc/гексаны (R_f: 0,8); **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,21 (с, 1H), 2,60 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для C_5H_4BrNOS**: 204,92; **Наблюдаемое**: 208,0 $(M+2)^+$.

Синтез метил–4–(5–бромтиазол–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (72):



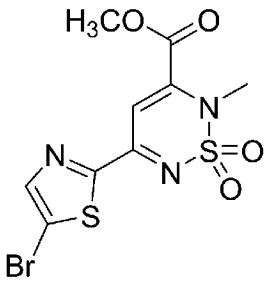
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 7,5 г (50%, масштаб реакции составляет 10,5 г) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,27 (с, 1H), 7,00 (шс, 1H), 3,84 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_8H_6BrNO_4S$**: 290,92; **Наблюдаемое**: 294,0 $(M+2)^+$.

Синтез метил–5–(5–бромтиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (73):



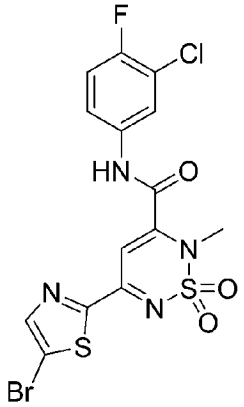
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 4 г (44%, масштаб реакции составляет 7,5 г) в виде бледно–коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,02 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 3,79 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_8H_6BrN_3O_4S_2$**: 350,90; **Наблюдаемое**: 349,8 $(M-1)^+$.

Синтез метил–5–(5–бромтиазол–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (74):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей методики алкилирования (**Метод А**), описанной выше, с получением 2 г (48%, масштаб реакции составляет 4 г) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,8); **^{1}H–ЯМР (500 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,34 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,59 (с, 3H).

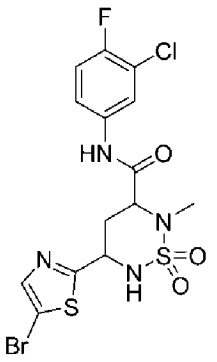
Синтез 5–(5–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–122_Int/HBV–CSU–435):



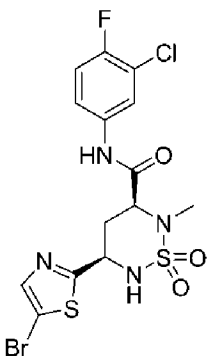
HBV-CSU-122-Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **74** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

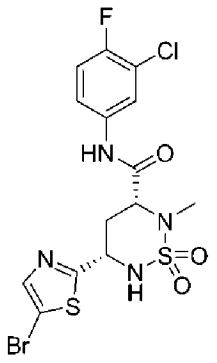
цис–5–(5–Бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–122, HBV–CSU–122–ISO–I и HBV–CSU–122–ISO–II):



HBV-CSU-122



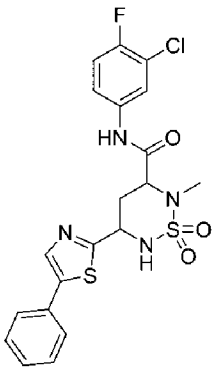
HBV-CSU-122-ISO-I



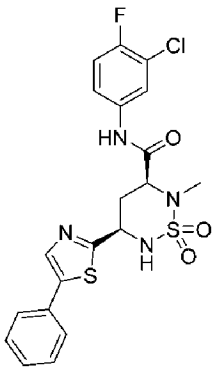
HBV-CSU-122-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–222_Int/HBV–CSU–435** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

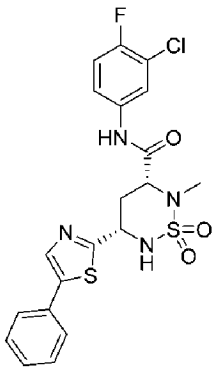
цис–5–(5–Бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–124, HBV–CSU–124–I и HBV–CSU–124–II):



HBV-CSU-124



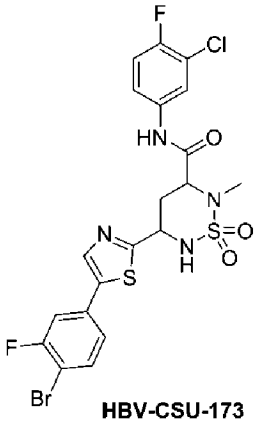
HBV-CSU-124-ISO-I



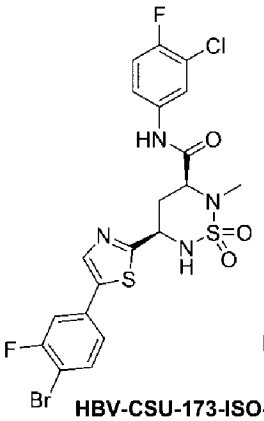
HBV-CSU-124-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

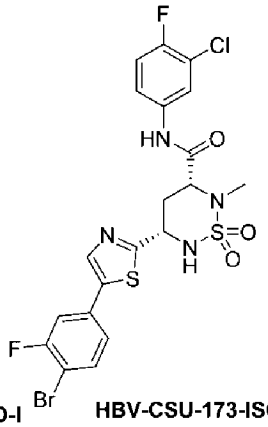
цис–5–(5–(4–Бром–3–фторфенил)тиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–173, HBV–CSU–173–ISO–I и HBV–CSU–173–ISO–II):



HBV-CSU-173



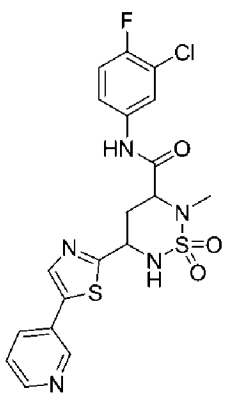
HBV-CSU-173-ISO-I

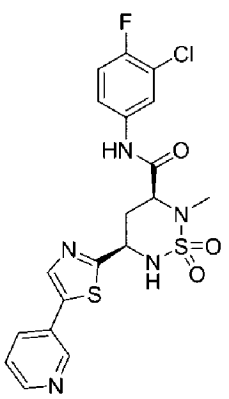


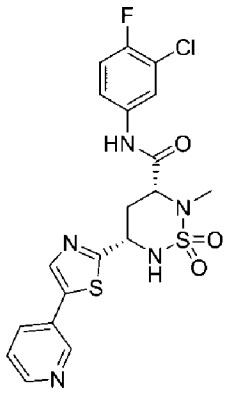
HBV-CSU-173-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(пиридин–3–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–175, HBV–CSU–175–ISO–I и HBV–CSU–175–ISO–II):

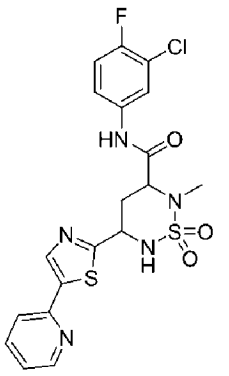

HBV-CSU-175

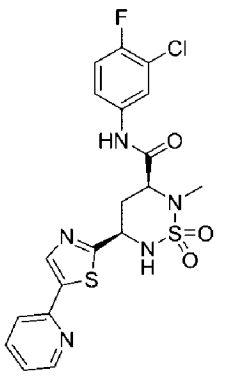

HBV-CSU-175-ISO-I

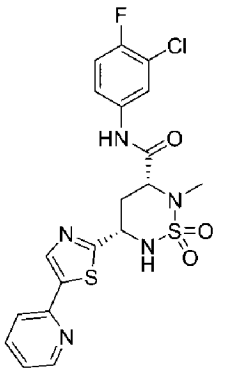

HBV-CSU-175-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(пиридин–2–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–176, HBV–CSU–176–ISO–I и HBV–CSU–176–ISO–II):


HBV-CSU-176


HBV-CSU-176-ISO-I


HBV-CSU-176-ISO-II

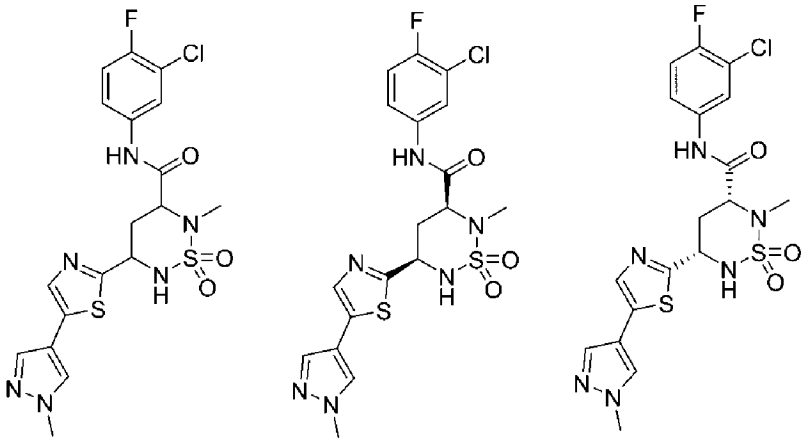
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Примечание: Станнановый реагент синтезировали согласно следующей методике:

К перемешиваемому раствору 2–бромпиридина (1 г, 6,32 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) в инертной атмосфере при –78°C добавляли н–бутиллитий (4,2 мл, 6,32 ммоль, 1,6 М раствор в смеси гексанов), после чего перемешивали в течение 1 ч. К этой смеси по каплям добавляли хлорид трибутилолова (1,71 мл, 6,32 ммоль) в течение 10 мин при –78°C, после чего перемешивали при такой же температуре в течение 2 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный хлорид аммония (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в

вакууме с получением неочищенного станнана (2 г) в виде желтого сиропа. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. **ТСХ**: 10% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5).

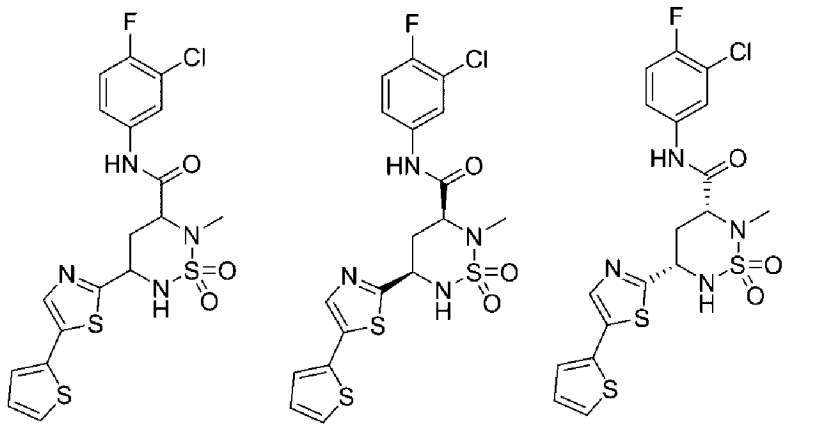
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–177, HBV–CSU–177–ISO–I и HBV–CSU–177–ISO–II):



HBV-CSU-177 HBV-CSU-177-ISO-I HBV-CSU-177-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(тиофен–2–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–178, HBV–CSU–178–ISO–I и HBV–CSU–178–ISO–II):

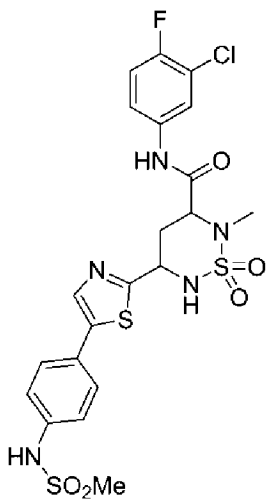


HBV-CSU-178 HBV-CSU-178-ISO-I HBV-CSU-178-ISO-II

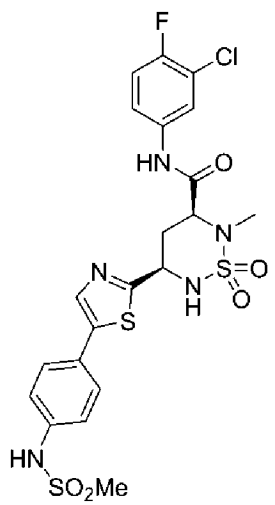
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(4–(метилсульфон–

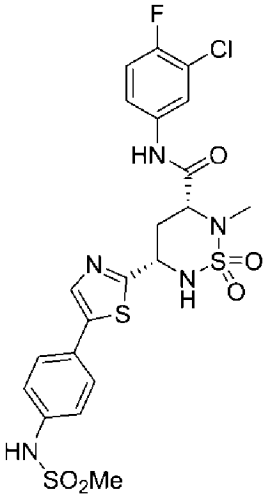
амидо)фенил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–179, HBV–CSU–179–ISO–I и HBV–CSU–179–ISO–II):



HBV-CSU-179



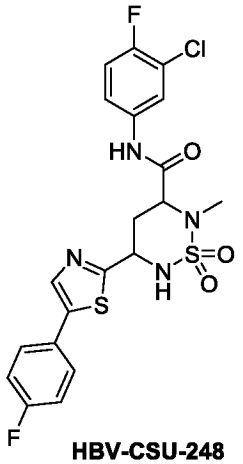
HBV-CSU-179-ISO-I



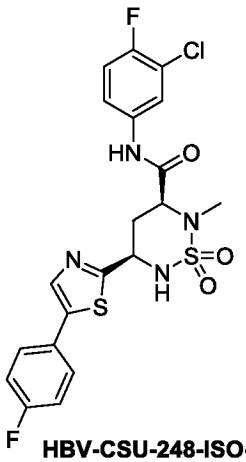
HBV-CSU-179-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

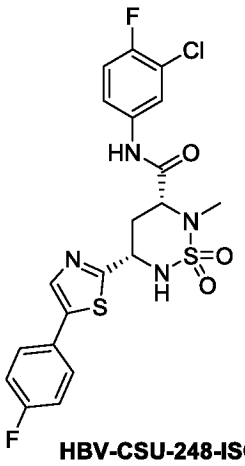
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–(4–фторфенил)–тиазол–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–248, HBV–CSU–248–ISO–I и HBV–CSU–248–ISO–II):



HBV-CSU-248



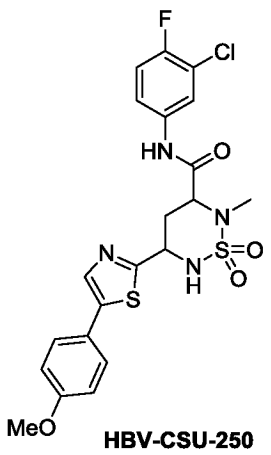
HBV-CSU-248-ISO-I

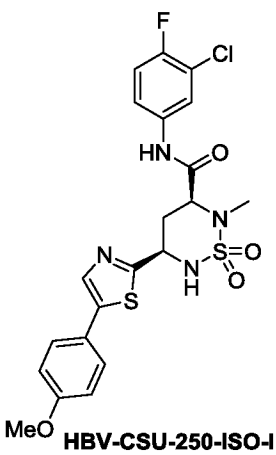


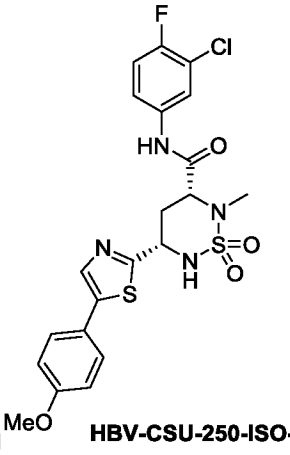
HBV-CSU-248-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–(4–метокси–фенил)тиазол–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–250, HBV–CSU–250–ISO–I и HBV–CSU–250–ISO–II):

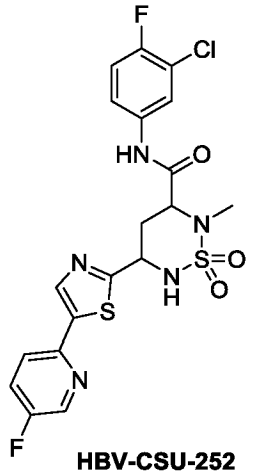

HBV-CSU-250

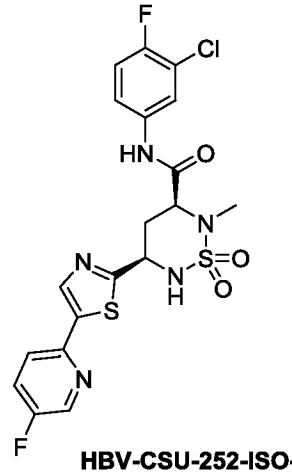

HBV-CSU-250-ISO-I

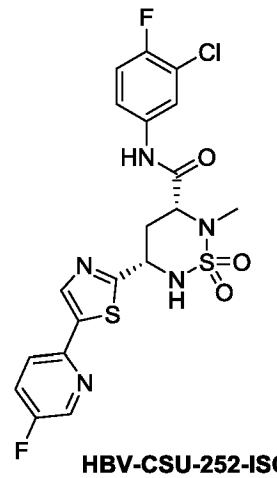

HBV-CSU-250-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–(5–фторпиридин–2–ил)тиазол–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–252, HBV–CSU–252–ISO–I и HBV–CSU–252–ISO–II):


HBV-CSU-252


HBV-CSU-252-ISO-I


HBV-CSU-252-ISO-II

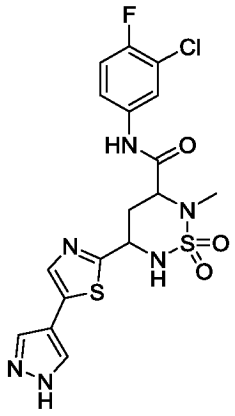
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Примечание: Станнановый реагент синтезировали согласно следующей методике:

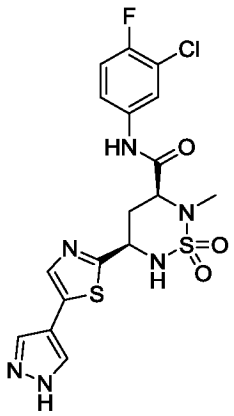
К перемешиваемому раствору 2–бром–5–фторпиридина (300 мг, 1,71 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) в инертной атмосфере при –78°C добавляли н–бутиллитий (1,28 мл, 2,05 ммоль, 1,6 М раствор в смеси гексанов) и перемешивали в течение 1 ч. К этой смеси по каплям добавляли хлорид трибутилолова (0,55 мл, 2,05 ммоль) в течение 5 мин при –78°C, после чего нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (75 мл), солевым раствором

(75 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного станнана (1 г) в виде бесцветной жидкости. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. **ТСХ**: 5% EtOAc/гексаны (R_f: 0,8)

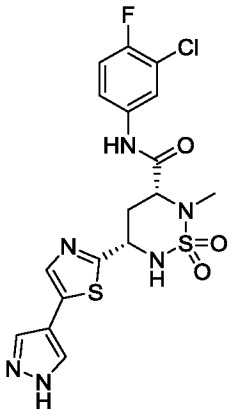
цис–5–(5–(1Н–пиразол–4–ил)тиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–254, HBV–CSU–254–ISO–I и HBV–CSU–254–ISO–II):



HBV-CSU-254



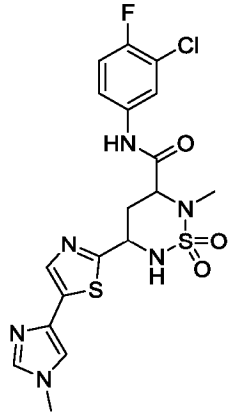
HBV-CSU-254-ISO-I



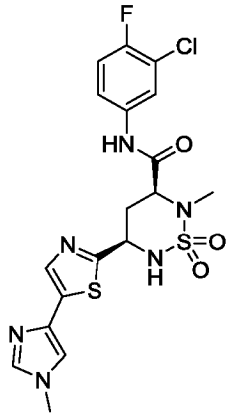
HBV-CSU-254-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

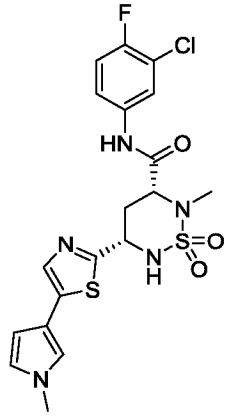
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1Н–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–276, HBV–CSU–276–ISO–I и HBV–CSU–276–ISO–II):



HBV-CSU-276



HBV-CSU-276-ISO-I

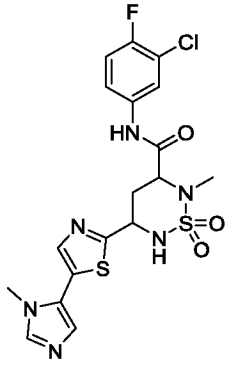


HBV-CSU-276-ISO-II

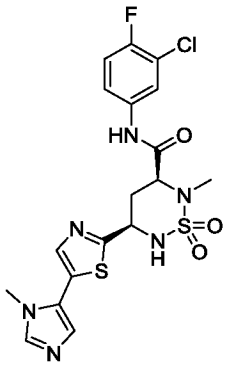
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1Н–имидазол–5–

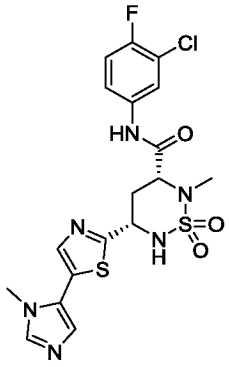
ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–277, HBV–CSU–277–ISO–I и HBV–CSU–277–ISO–II):



HBV-CSU-277



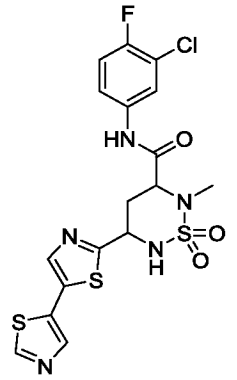
HBV-CSU-277-ISO-I



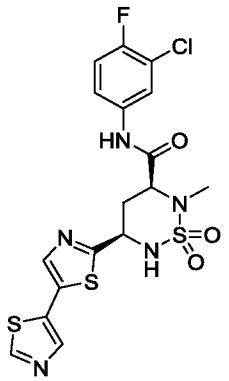
HBV-CSU-277-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

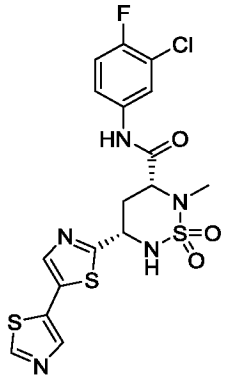
цис–5–([5,5'–Битиазол]–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–278, HBV–CSU–278–ISO–I и HBV–CSU–278–ISO–II):



HBV-CSU-278



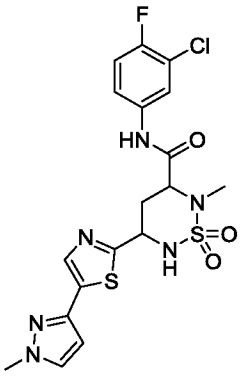
HBV-CSU-278-ISO-I



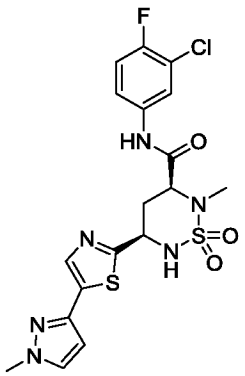
HBV-CSU-278-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

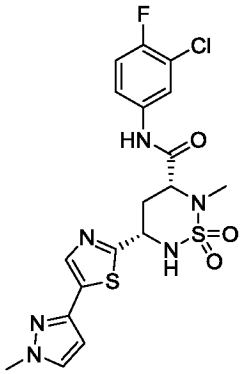
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–3–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–280, HBV–CSU–280–ISO–I и HBV–CSU–280–ISO–II):



HBV-CSU-280



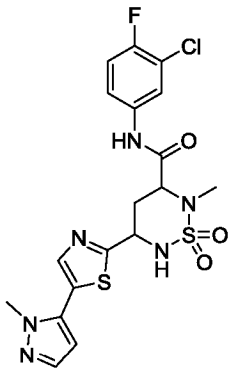
HBV-CSU-280-ISO-I



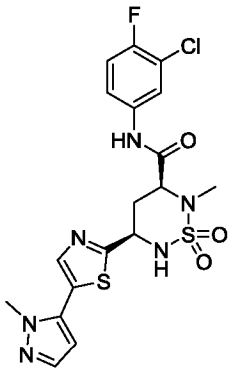
HBV-CSU-280-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

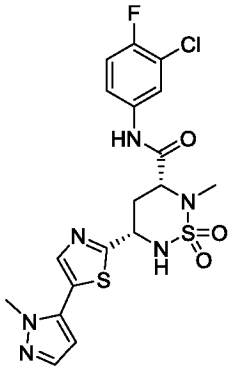
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–5–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–281, HBV–CSU–281–ISO–I и HBV–CSU–281–ISO–II):



HBV-CSU-281



HBV-CSU-281-ISO-I



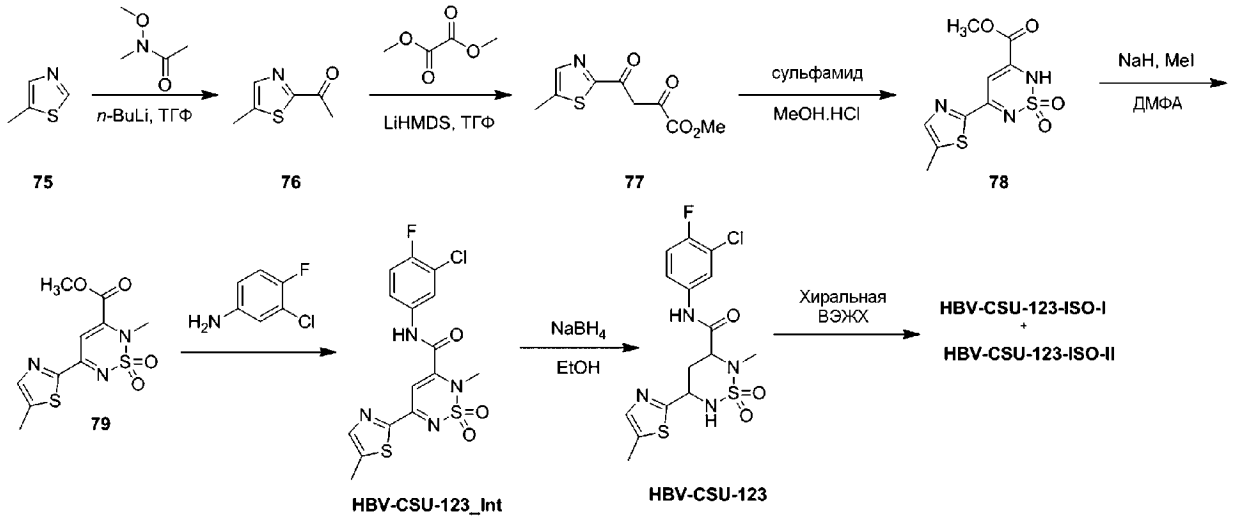
HBV-CSU-281-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–122** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

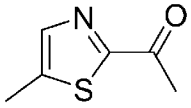
Схема 23:

Синтез цис–5–(5–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–123, HBV–CSU–123–ISO–I и HBV–CSU–123–ISO–II):

Схема 23:

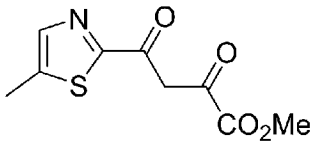


Синтез 1–(5–метилтиазол–2–ил)этан–1–она (76):



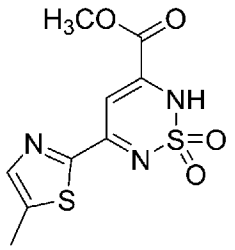
К перемешиваемому раствору 5–метилтиазола **75** (9 г, 90,90 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли н–бутиллитий (40 мл, 99,99 ммоль) в течение 30 мин при –78°C. К этой смеси по каплям добавляли N–метокси–N–метилацетамид (11,24 мл, 109,1 ммоль) в течение 20 мин при –78°C, после чего нагревали до 0°C и перемешивали в течение 16 мин. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 3% EtOAc/гексанов с получением соединения **76** (12 г, 94%) в виде бледно–желтой жидкости. **ТСХ**: 10% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,83 (с, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,54 (с, 3H).

Синтез метил–4–(5–метилтиазол–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (77):



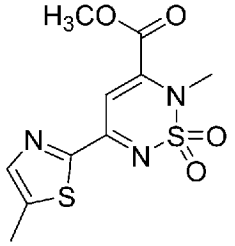
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 14 г (73%, масштаб реакции составляет 12 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 7,86 (шс, 1H), 6,99 (шс, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,56 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_9NO_4S$**: 227,03; **Наблюдаемое**: 228,1 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(5–метилтиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (78):



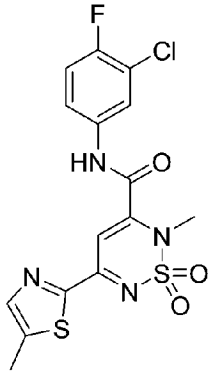
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 1,9 г (38%, масштаб реакции составляет 4 г) в виде почти белого твердого вещества (1,9 г, 38%). **ТСХ**: 10% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}Н–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 7,66 (с, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 6,07 (шс, 1Н), 3,79 (с, 3Н), 2,50 (с, 3Н); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_9N_3O_4S_2$**: 287,00; **Наблюдаемое**: 288,1 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2–метил–5–(5–метилтиазол–2–ил)–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (79):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для алкилирования, описанного выше, с получением 250 мг (48%, масштаб реакции составляет 500 мг) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4); **^{1}Н–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 7,96 (с, 1Н), 7,41 (с, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,57 (с, 3Н), 2,60 (с, 3Н); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_{11}N_3O_4S_2$**: 301,02; **Наблюдаемое**: 302,1 $(M+1)^+$.

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–метилтиазол–2–ил)–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–123_Int):

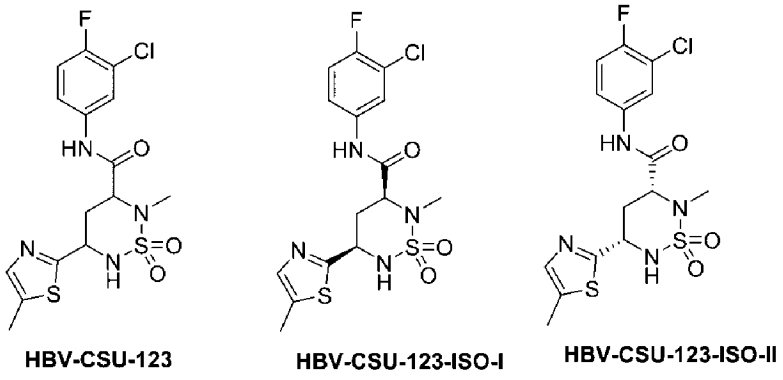


HBV-CSU-123_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод В**), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **79** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–5–(5–Бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–

тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–123, HBV–CSU–123–ISO–I и HBV–CSU–123–ISO–II):

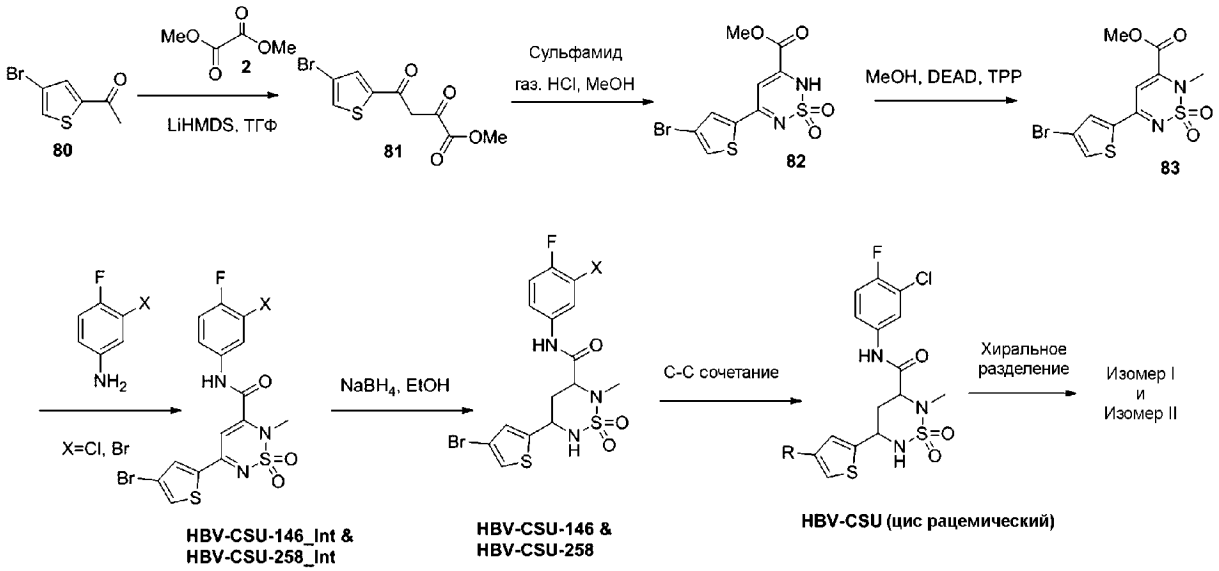


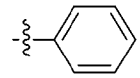
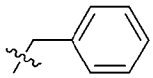
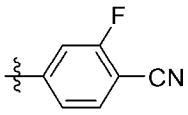
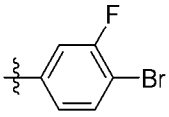
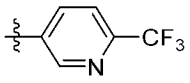
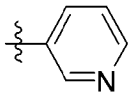
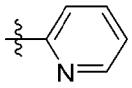
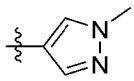
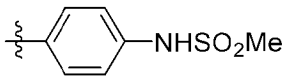
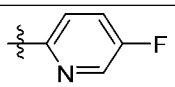
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–123_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

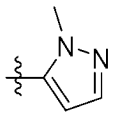
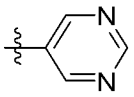
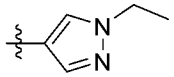
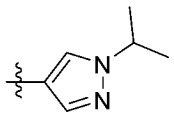
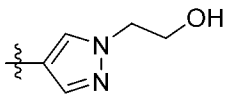
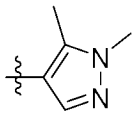
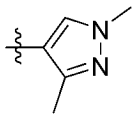
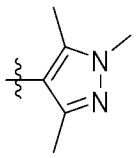
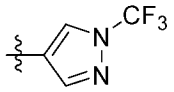
Схема 24:

Общая схема синтеза производных 5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида с различными вариантами 4–замещенного тиофена и анилина:

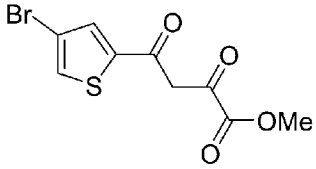
Схема 24:



Целевое соединение	Реакция сочетания	Анилин (X=Cl/Br)	#2 (вариант R)
HBV-CSU-146	-	X=Cl	Br
HBV-CSU-147	Сочетание Нигиси	X=Cl	Метил
HBV-CSU-148	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-149	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-164	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-165	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-166	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-167	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-168	Сочетание Стилле	X=Cl	
HBV-CSU-169	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-170	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-171	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-243	Сочетание Стилле	X=Cl	
HBV-CSU-258	-	X=Br	Br

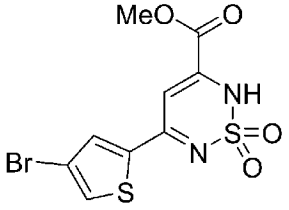
HBV-CSU-289	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-290	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-294	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-295	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-296	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-315	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-316	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-317	Сочетание Сузуки	X=Cl	
HBV-CSU-325	Сочетание Сузуки	X=Cl	

Синтез метил–4–(4–бромтиофен–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (81):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 30 г (84,57%, масштаб реакции составляет 25 г); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_7BrO_4S$**: 289,92; **Наблюдаемое**: 292,80 $(M+2)^+$.

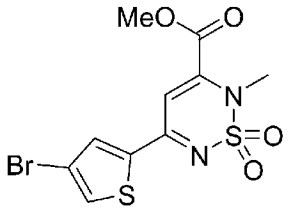
Синтез метил–5–(4–бромтиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (82):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 15 г (41,60%,

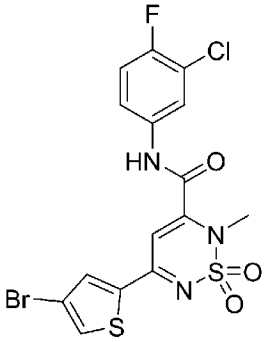
масштаб реакции составляет 30 г); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_7BrN_2O_4S_2$**: 349,90; **ЖХМС наблюдаемое**: 353,05 $(M+2)^+$.

Синтез метил–5–(4–бромтиофен–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (83):



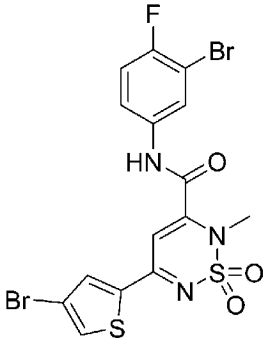
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 9 г (57,58%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_9BrN_2O_4S_2$**: 363,92; **ЖХМС наблюдаемое**: 367,10 $(M+2)^+$.

5–(4–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–146_Int):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **83** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

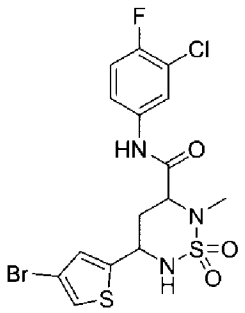
N–(3–бром–4–фторфенил)–5–(4–бромтиофен–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–258_Int):



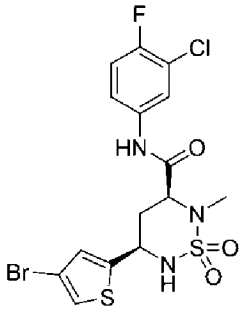
Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **90** и соответствующего амина. Неочищенное промежуточное соединение подтверждали с помощью ЖХМС и использовали в следующей стадии.

5–(4–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–

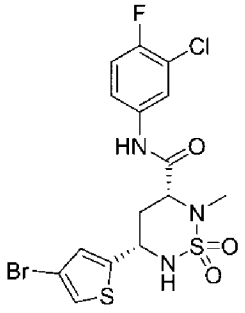
тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–146, HBV–CSU–146–ISO–I и HBV–CSU–146–ISO–II):



HBV-CSU-146



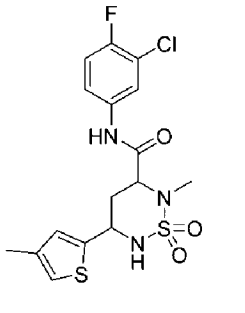
HBV-CSU-146-ISO-I



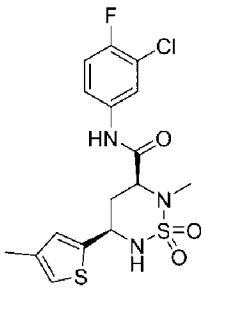
HBV-CSU-146-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–146_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

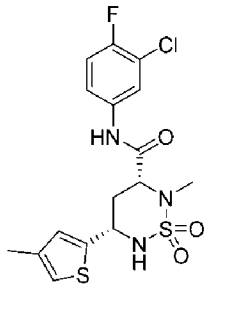
цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–метилтиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–147, HBV–CSU–147–ISO–I и HBV–CSU–147–ISO–II):



HBV-CSU-147



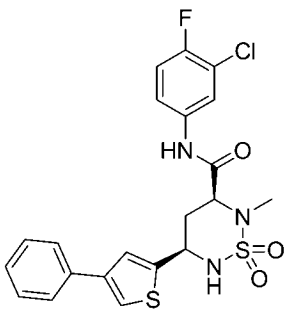
HBV-CSU-147-ISO-I



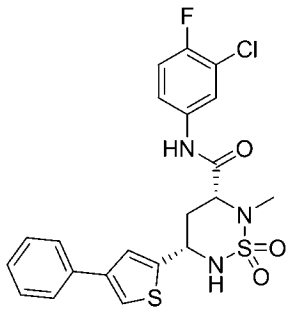
HBV-CSU-147-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и диметилцинка (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4 фенилтиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–148–ISO–I и HBV–CSU–148–ISO–II):



HBV-CSU-148-ISO-I

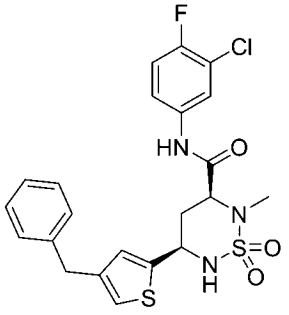


HBV-CSU-148-ISO-II

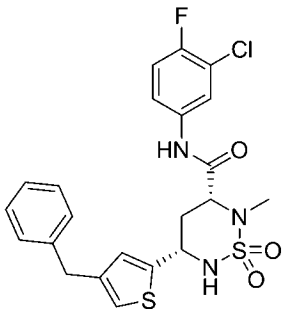
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и

соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(4–бензилтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–149–ISO–I и HBV–CSU–149–ISO–II):



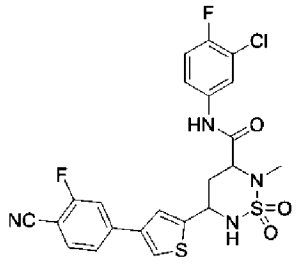
HBV-CSU-149-ISO-I



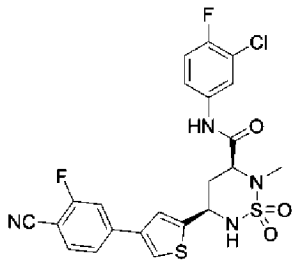
HBV-CSU-149-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

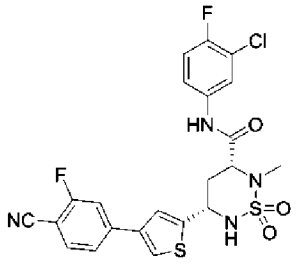
цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(4–(4–циано–3–фторфенил)–тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–164, HBV–CSU–164–ISO–I и HBV–CSU–164–ISO–II):



HBV-CSU-164



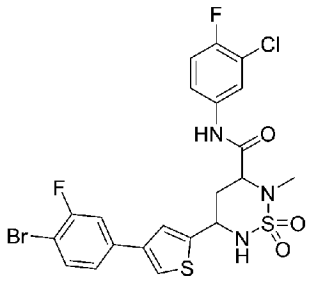
HBV-CSU-164-ISO-I



HBV-CSU-164-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

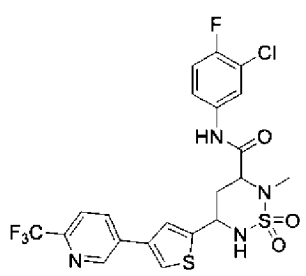
цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(4–(4–бром–3–фторфенил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–165):



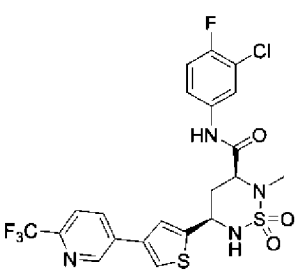
HBV-CSU-165

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

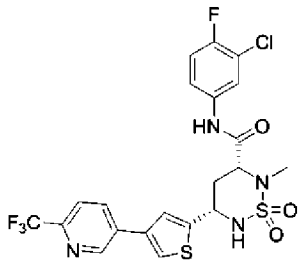
цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(6–(трифторметил)–пиридин–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–166, HBV–CSU–166–ISO–I и HBV–CSU–166–ISO–II):



HBV-CSU-166



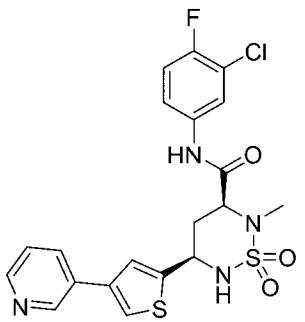
HBV-CSU-166-ISO-I



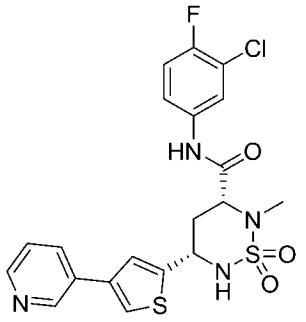
HBV-CSU-166-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(пиридин–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–167–ISO–I и HBV–CSU–167–ISO–II):



HBV-CSU-167-ISO-I

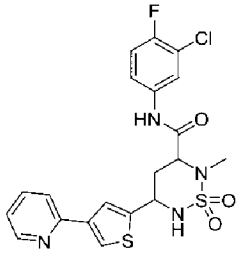


HBV-CSU-167-ISO-II

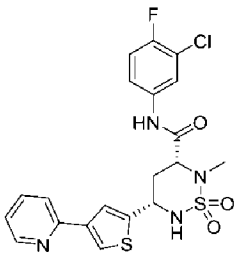
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и

соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

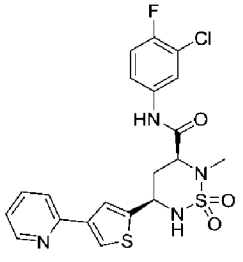
цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(пиридин–2–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–168, HBV–CSU–168–ISO–I и HBV–CSU–168–ISO–II):



HBV-CSU-168



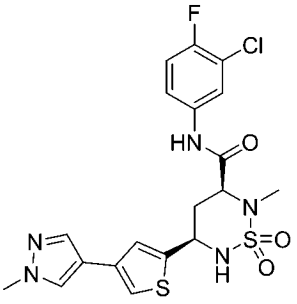
HBV-CSU-168-ISO-I



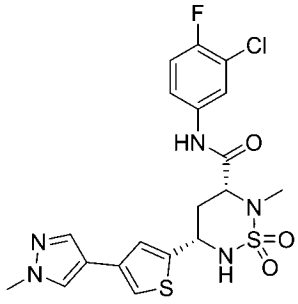
HBV-CSU-168-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании HBV–CSU–146 и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–169–ISO–I и HBV–CSU–169–ISO–II):



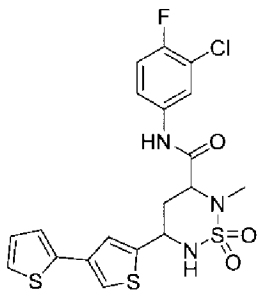
HBV-CSU-169-ISO-I



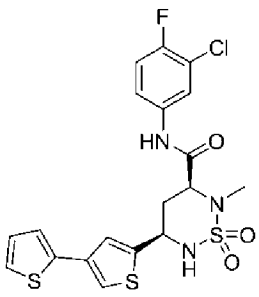
HBV-CSU-169-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

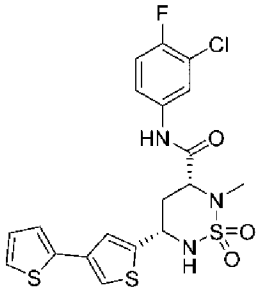
цис–N–4–([2,2'–битиофен]–5–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–170, HBV–CSU–170–ISO–I и HBV–CSU–170–ISO–II):



HBV-CSU-170



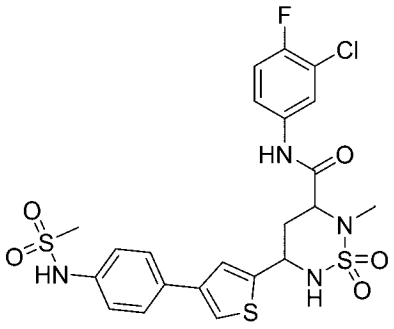
HBV-CSU-170-ISO-I



HBV-CSU-170-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

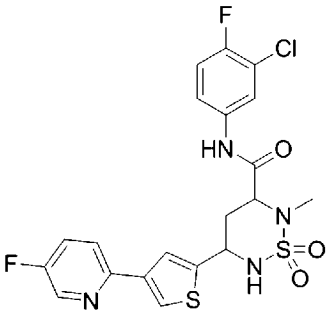
цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(4–(метилсульфон–амидо)фенил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–171):



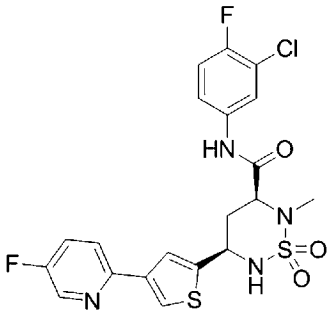
HBV-CSU-171

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

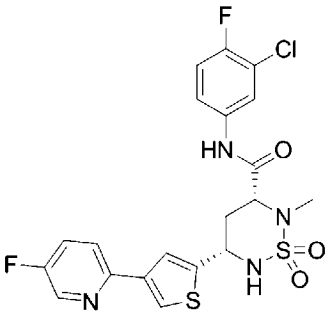
цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(4–(5–фторпиридин–2–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–243, HBV–CSU–243–ISO–I и HBV–CSU–243–ISO–II):



HBV-CSU-243



HBV-CSU-243-ISO-I

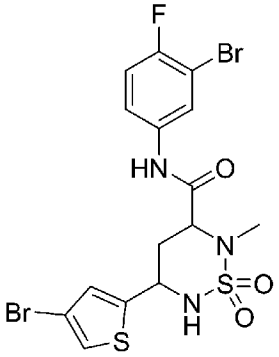


HBV-CSU-243-ISO-II

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике,

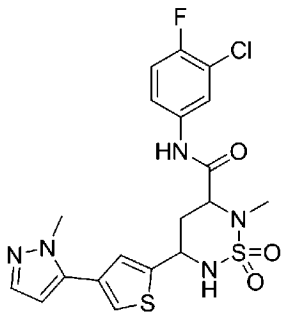
описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Бром–4–фторфенил)–5–(4–бромтиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–258):

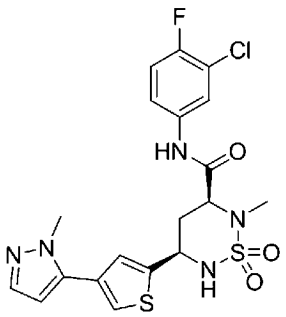


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании **HBV–CSU–258–Int–1** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

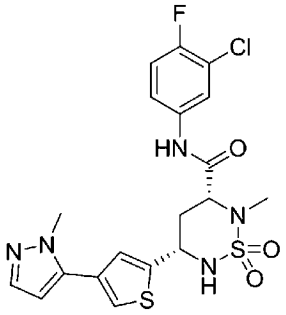
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(1–метил–1H–пиразол–5–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–289, HBV–CSU–289–ISO–I и HBV–CSU–289–ISO–II):



HBV-CSU-289



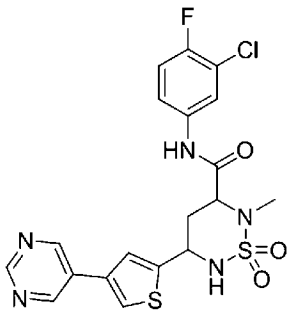
HBV-CSU-289-ISO-I



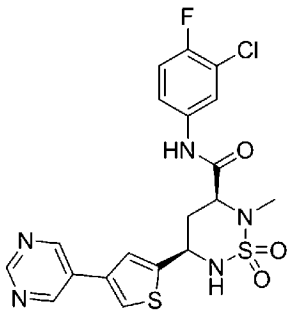
HBV-CSU-289-ISO-II

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

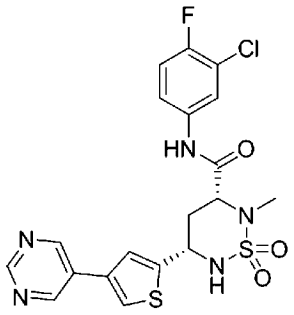
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(пиримидин–5–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–290, HBV–CSU–290–ISO–I и HBV–CSU–290–ISO–II):



HBV-CSU-290



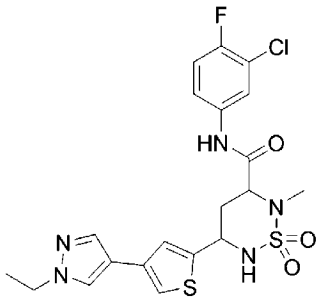
HBV-CSU-290-ISO-I



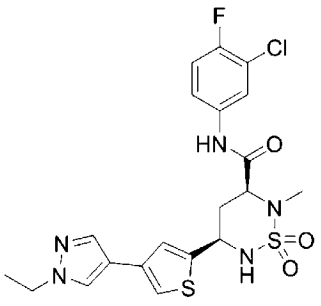
HBV-CSU-290-ISO-II

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

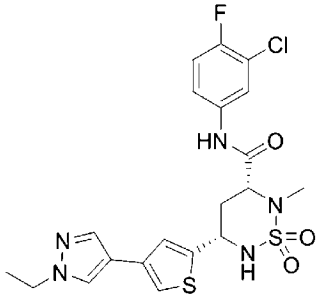
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–(1–этил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–294, HBV–CSU–294–ISO–I и HBV–CSU–294–ISO–II):



HBV-CSU-294



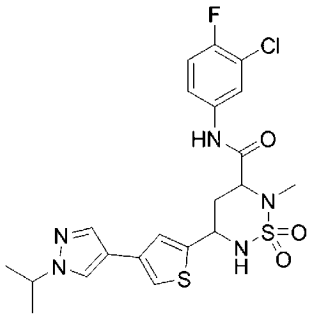
HBV-CSU-294-ISO-I



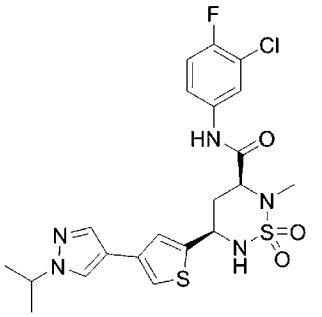
HBV-CSU-294-ISO-II

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

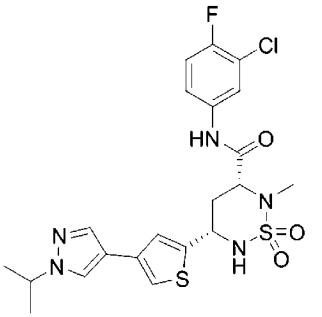
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–(1–изопропил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–295, HBV–CSU–295–ISO–I и HBV–CSU–295–ISO–II):



HBV-CSU-295



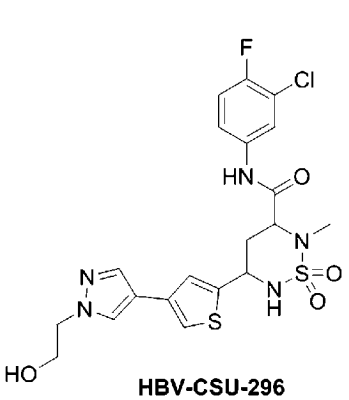
HBV-CSU-295-ISO-I



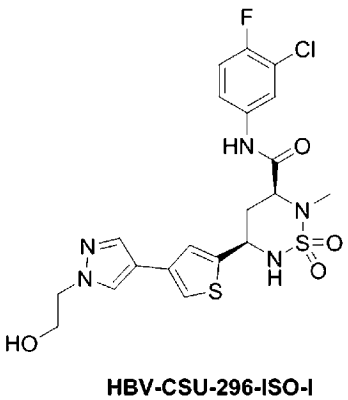
HBV-CSU-295-ISO-II

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

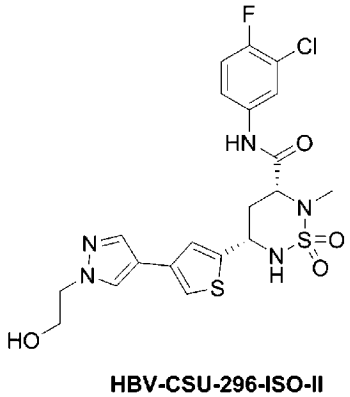
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–(1–(2–гидроксиэтил)–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–296, HBV–CSU–296–ISO–I и HBV–CSU–296–ISO–II):



HBV-CSU-296



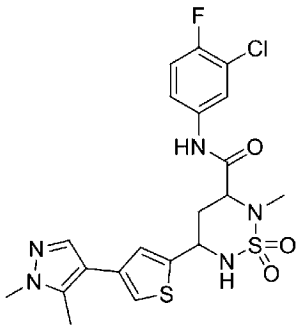
HBV-CSU-296-ISO-I



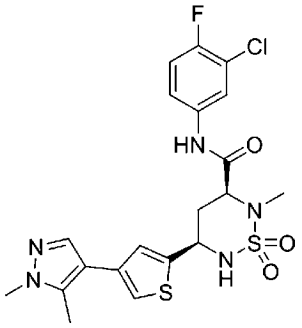
HBV-CSU-296-ISO-II

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

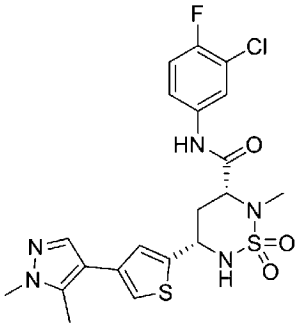
цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(4–(1,5–диметил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–315, HBV–CSU–315–ISO–I и HBV–CSU–315–ISO–II):



HBV-CSU-315



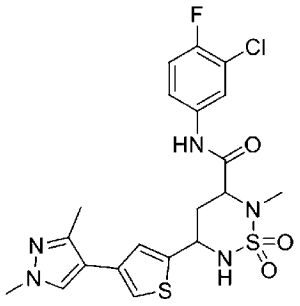
HBV-CSU-315-ISO-I



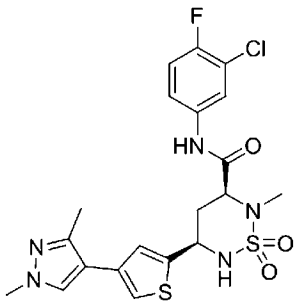
HBV-CSU-315-ISO-II

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

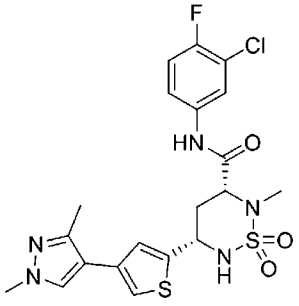
цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(4–(1,3–диметил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–316, HBV–CSU–316–ISO–I и HBV–CSU–316–ISO–II):



HBV-CSU-316



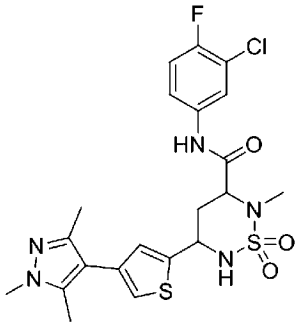
HBV-CSU-316-ISO-I



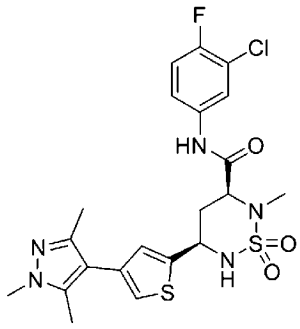
HBV-CSU-316-ISO-II

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

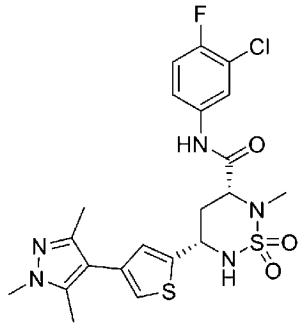
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(1,3,5–триметил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–317, HBV–CSU–317–ISO–I и HBV–CSU–317–ISO–II):



HBV-CSU-317



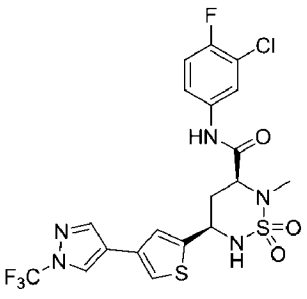
HBV-CSU-317-ISO-I



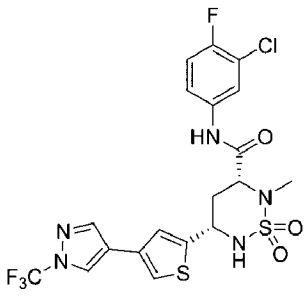
HBV-CSU-317-ISO-II

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(1–(трифторметил)–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–325–ISO–I и HBV–CSU–325–ISO–II):



HBV-CSU-325-ISO-I



HBV-CSU-325-ISO-II

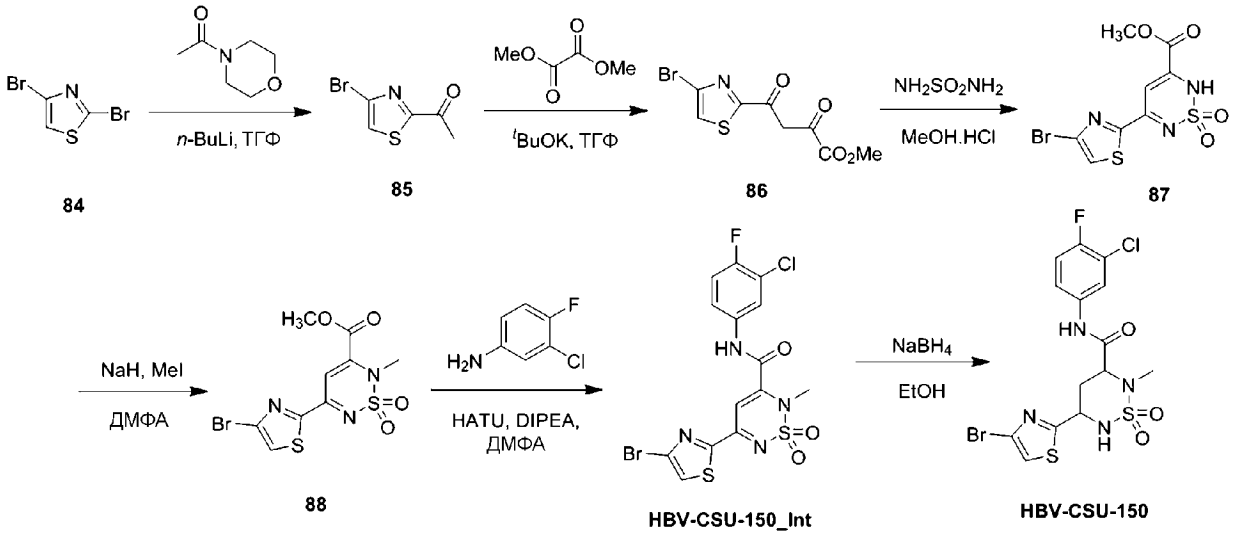
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике,

описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–146** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

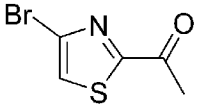
Схема 25:

Синтез 5–(4–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–150):

Схема 25:

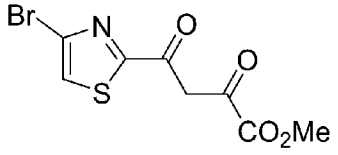


Синтез 1–(4–бромтиазол–2–ил)этан–1–она (85):



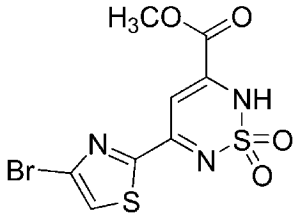
К перемешиваемому раствору 2,4–дибромтиазола **84** (50 г, 205,82 ммоль) в безводном ТГФ (500 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли н–бутиллитий (193 мл, 308,74 ммоль) в течение 30 мин при –40°C и перемешивали в течение 1 ч при такой же температуре. К этой смеси по каплям добавляли 1–морфолиноэтан–1–он (32 г, 248 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) в течение 20 мин при –40°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 1–2% EtOAc/гексанов с получением соединения **85** (14 г, 33%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 10% EtOAc/гексаны (R_f: 0,8); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,33 (с, 1H), 2,62 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для C_5H_4BrNOS**: 204,92; **ЖХМС наблюдаемое**: 208,0 $(M+2)^+$.

Синтез метил–4–(4–бромтиазол–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (86):



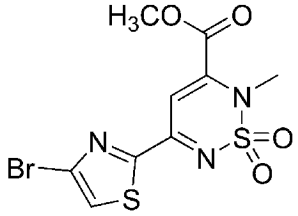
К перемешиваемому раствору 1–(4–бромтиазол–2–ил)этан–1–она **85** (10 г, 48,53 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли трет–бутилат калия (122 мл, 121,94 ммоль, 1 М р–р в ТГФ) в течение 25 мин при –78°С и перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. К этой смеси по каплям добавляли диметилоксалат (8,6 г, 72,81 ммоль) в течение 20 мин при –78°С; нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакции pH реакционной смеси снижали 1H водным раствором HCl и экстрагировали с использованием диэтилового эфира. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 1,5–2% MeOH/CH_2Cl_2 с получением соединения **86** (2 г, 14%) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 70% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4); **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,33 (с, 1H), 2,62 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_8H_6BrNO_4S$**: 290,92; **ЖХМС наблюдаемое**: 292,0 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–бромтиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (87):



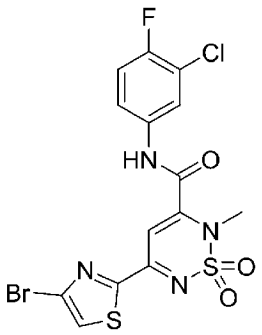
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для циклизации, описанного выше, с получением 800 мг (33%, масштаб реакции составляет 2 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,99 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 3,80 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_8H_6BrN_3O_4S_2$**: 350,90; **ЖХМС наблюдаемое**: 351,90 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(4–бромтиазол–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (88):



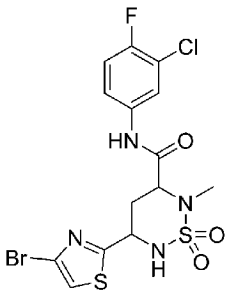
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для алкилирования, описанного выше, с получением 350 мг (42%, масштаб реакции составляет 800 мг) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,40 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,61 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_8BrN_3O_4S_2$**: 364,91; **ЖХМС наблюдаемое**: 368,0 $(M+2)^+$.

Синтез 5–(4–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–150_Int):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **88** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–5–(4–Бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–150):



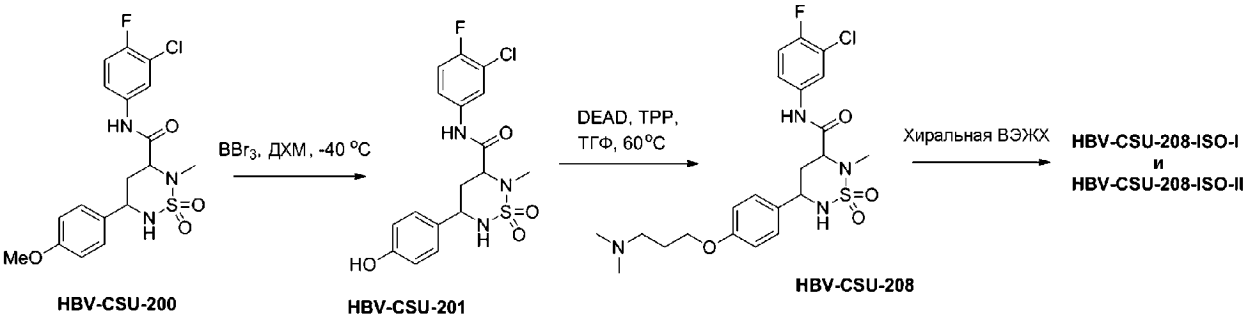
HBV-CSU-150

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–0150_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 26

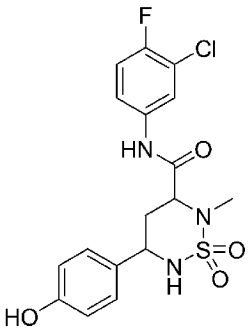
Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(4–гидроксифенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–201) и N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(4–(3–(диметиламино)пропокси)фенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–208, HBV–CSU–208–ISO–I и HBV–CSU–208–ISO–II):

Схема 26:



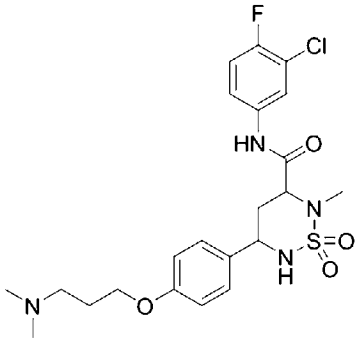
HBV-CSU-200 **HBV-CSU-201** **HBV-CSU-208**

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–гидроксифенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–201):

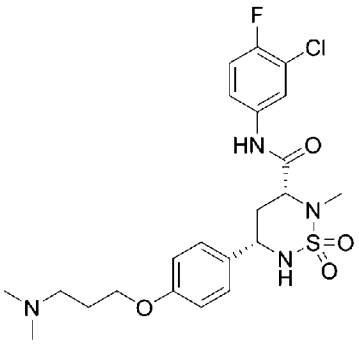


К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–200** (50 мг, 0,116 ммоль) в ДХМ (2 мл) при –40°C добавляли BBr_3 (0,025 мл, 0,233 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции в реакционную смесь вливали нас. раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого соединения **HBV–CSU–201** (20 мг, 41,66%) в виде белого твердого вещества (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

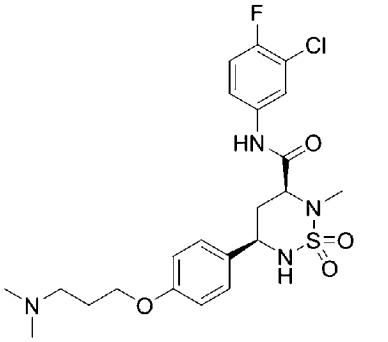
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–(3–(диметиламино)пропокси)–фенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–208, HBV–CSU–208–ISO–I и HBV–CSU–208–ISO–II):



HBV-CSU-208



HBV-CSU-208-ISO-I



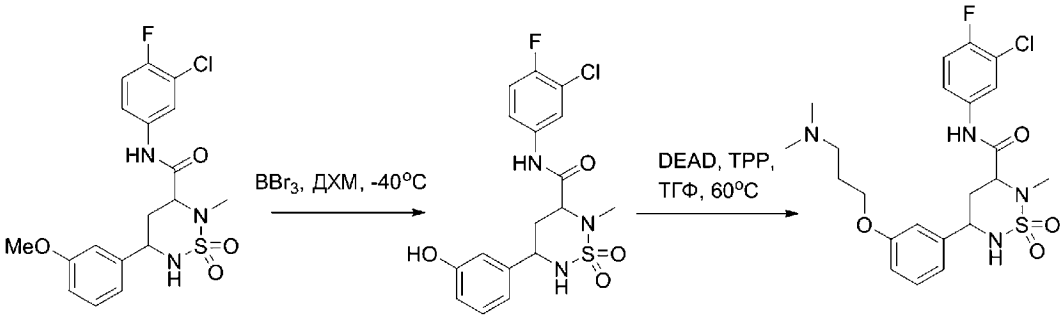
HBV-CSU-208-ISO-II

Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 150 мг (35,62%, масштаб реакции составляет 350 мг) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,2) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 27:

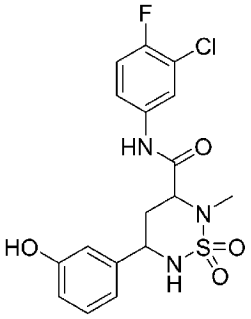
Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(3–гидроксифенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–205) и N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(3–(3–(диметиламино)пропокси)фенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–209):

Схема 27:



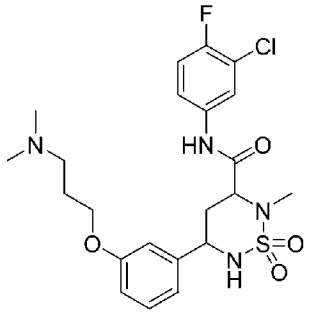
HBV-CSU-204 HBV-CSU-205 HBV-CSU-209

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3–гидроксифенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–205):



К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–204** (0,71 г, 1,66 ммоль) в ДХМ (7 мл) при –40°C добавляли BBr_3 (7 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции в реакционную смесь вливали нас. раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого соединения **HBV–CSU–205** (0,6 г, 89,15%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 50% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3–(3–(диметиламино)пропокси)–фенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–209):



HBV-CSU-209

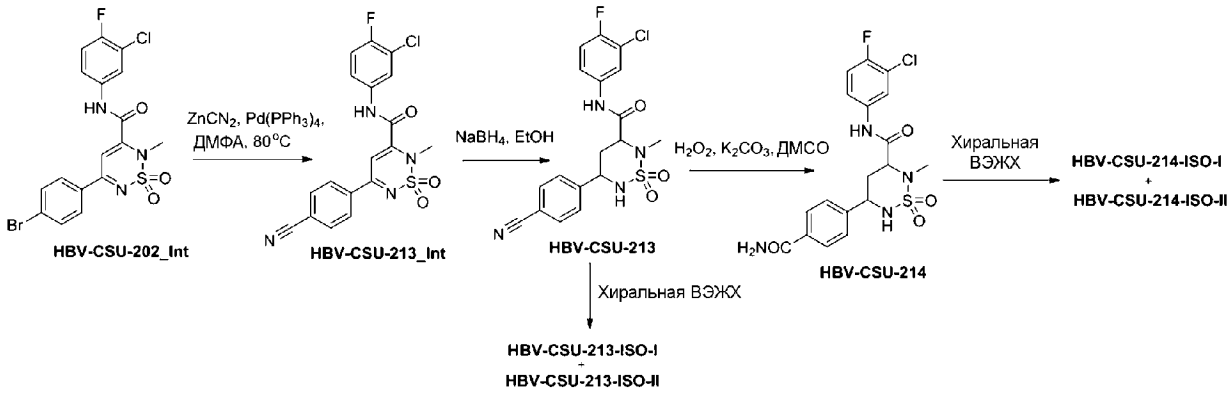
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше (см. Таблицу 2 для ознакомления с

аналитическими данными).

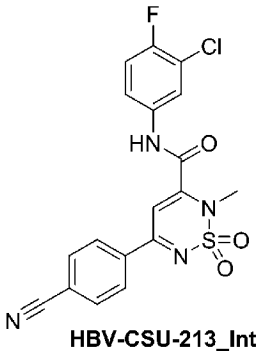
Схема 28:

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(4–цианофенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–213) и 5–(4–карбамоилфенил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–214):

Схема 28:



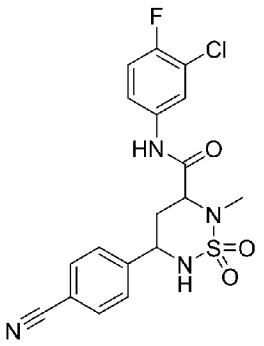
5–(4–Карбамоилфенил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–213_Int):



HBV-CSU-213_Int

К смеси бромзамещенного соединения (200 мг, 0,423 ммоль) в ДМФА добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (48.8 мг, 0,0423 ммоль) и пропускали Ar в течение 15 мин. К этому раствору добавляли $ZnCN_2$ (99.52 мг, 0,847 ммоль) и пропускали Ar в течение еще 15 мин. Затем полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали досуха. Остаток собирали этилацетатом, промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением **HBV–CSU–213_Int** (100 мг, 56,5%) в виде оранжевой жидкости. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексан (R_f: 0,3) (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

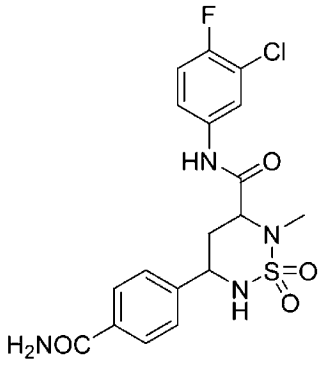
цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(4–цианофенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–213):



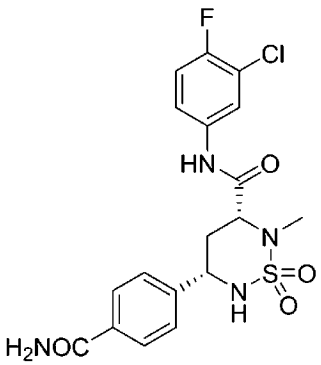
HBV-CSU-213

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании **HBV–CSU–213_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

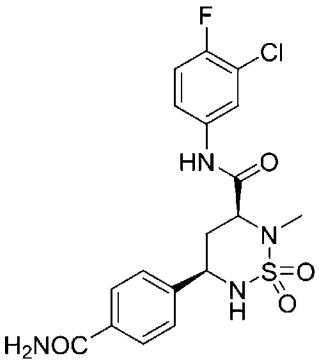
цис–5–(4–Карбамоилфенил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–214, HBV–CSU–214–ISO–I и HBV–CSU–214–ISO–II):



HBV-CSU-214



HBV-CSU-214-ISO-I



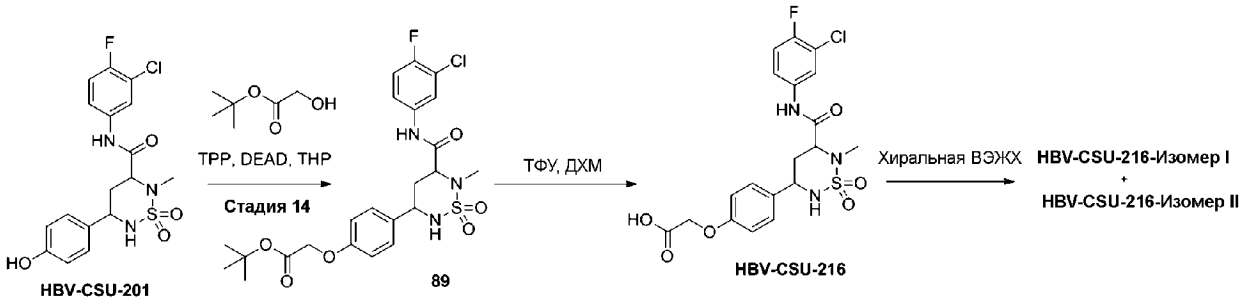
HBV-CSU-214-ISO-II

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–213** (0,3 г, 0,709 ммоль) в ДМСО (15 мл) при 0°C добавляли K_2CO_3 (0,196 г, 1,42 ммоль) и H_2O_2 (30% в воде 0,241 мл, 2,13 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции в реакционную смесь вливали воду со льдом. Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрования; промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением требуемого соединения **HBV–CSU–214** (0,1 г, 32,15%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,4) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

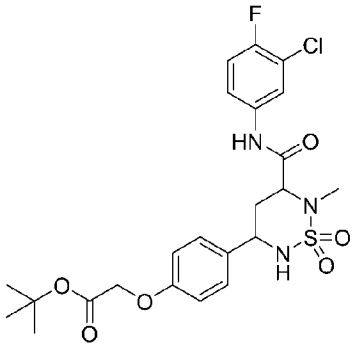
Схема 29:

Синтез 2–(4–(5–((3–хлор–4–фторфенил)карбамоил)–6–метил–1,1–диоксидо–1,2,6–тиадиазинан–3–ил)фенокси)уксусной кислоты (HBV–CSU–216, HBV–CSU–216–ISO–I и HBV–CSU–216–ISO–II):

Схема 29:

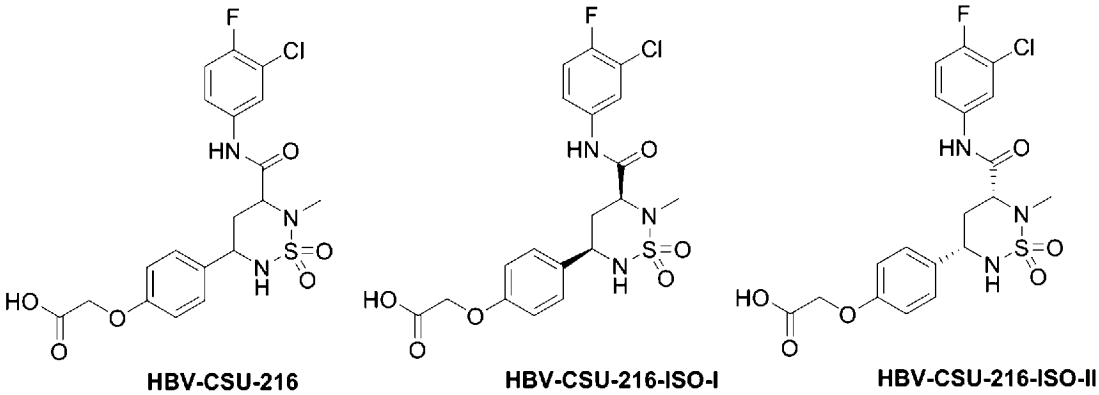


трет–Бутил–2–(4–(5–((3–хлор–4–фторфенил)карбамоил)–6–метил–1,1–диоксидо–1,2,6–тиадиазинан–3–ил)фенокси)ацетат (89):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 0,15 г (23,68%, масштаб реакции составляет 0,5 г); **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 10,53 (с, 1H), 7,96–7,94 (м, 1H), 7,56–7,35 (м, 5H), 6,88 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,54–4,49 (м, 1H), 4,26–4,19 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,09–2,01 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

цис–2–(4–(5–((3–Хлор–4–фторфенил)карбамоил)–6–метил–1,1–диоксидо–1,2,6–тиадиазинан–3–ил)фенокси)уксусная кислота (HBV–CSU–216, HBV–CSU–216–ISO–I и HBV–CSU–216–ISO–II):



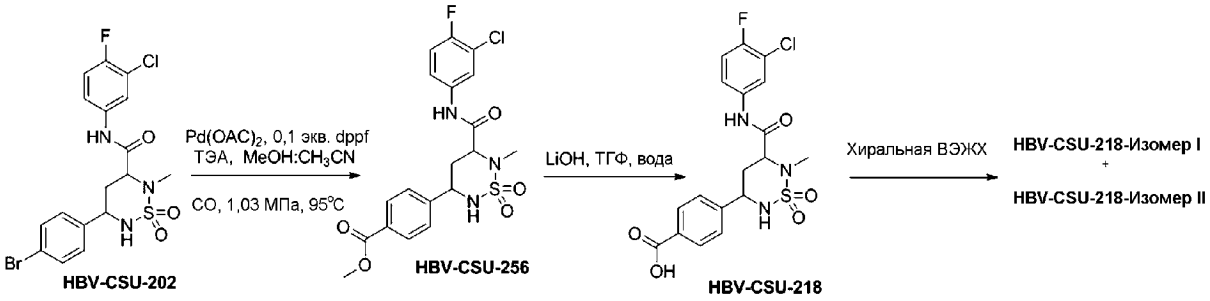
К перемешиваемому раствору соединения **89** (50 мг, 0,246 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли ТФУ (0,083 мл, 0,739 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали, два раза перегоняли с ДХМ и растирали полученный остаток с диэтиловым эфиром с получением требуемого соединения **HBV–CSU–216** (90 мг, 78%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими

данными).

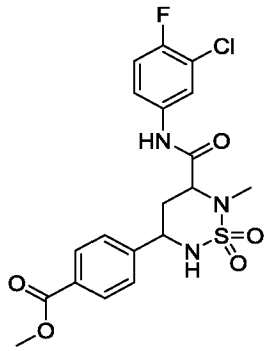
Схема 30:

Синтез цис–4–(5–((3–хлор–4–фторфенил)карбамоил)–6–метил–1,1–диоксидо–1,2,6–тиадиазинан–3–ил)бензойной кислоты (HBV–CSU–218, HBV–CSU–218–ISO–I и HBV–CSU–218–ISO–II) и цис–метил–4–(5–((3–хлор–4–фторфенил)карбамоил)–6–метил–1,1–диоксидо–1,2,6–тиадиазинан–3–ил)бензоата (HBV–CSU–256):

Схема 30:



цис–Метил–4–(5–((3–хлор–4–фторфенил)карбамоил)–6–метил–1,1–диоксидо–1,2,6–тиадиазинан–3–ил)бензоат (HBV–CSU–256):

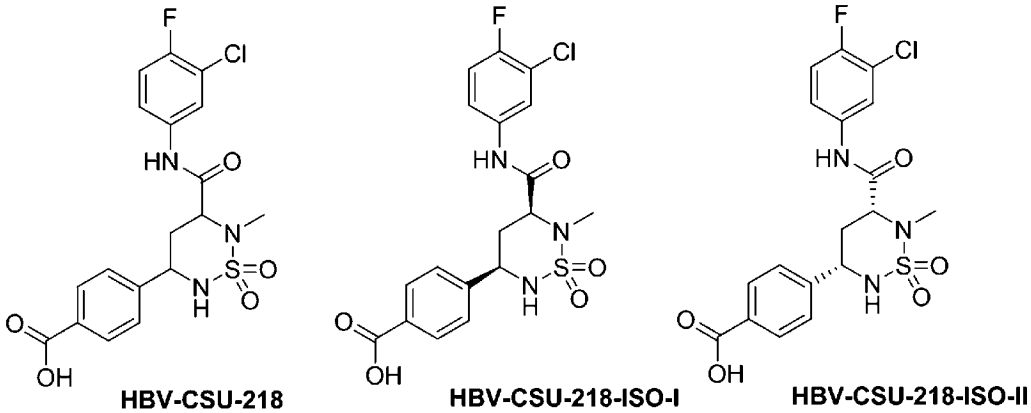


HBV-CSU-256

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–202** (0,5 г, 1,04 ммоль) в смеси MeOH:ACN (4:1, 2,5 мл) под атмосферой Ar в автоклаве добавляли ТЭА (0,05 мл, 0,312 ммоль) и dppf (0,058 г, 0,104 ммоль) и пропускали Ar в течение 30 мин. К этому раствору добавляли $Pd(OAc)_2$ (0,023 г, 0,104 ммоль) и снова пропускали монооксид углерода. Полученную реакционную смесь нагревали в автоклаве при 100°C под давлением 1,03 МПа в течение 6 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали фильтрат в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 10% EtOAc/гексан с получением соединения **HBV–CSU–256** (0,03 г, 6,3%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексан (R_f: 0,3) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–4–(5–((3–Хлор–4–фторфенил)карбамоил)–6–метил–1,1–диоксидо–1,2,6–тиадиазинан–3–ил)бензойная кислота (HBV–CSU–218, HBV–CSU–218–ISO–I и HBV–

CSU–218–ISO–II):

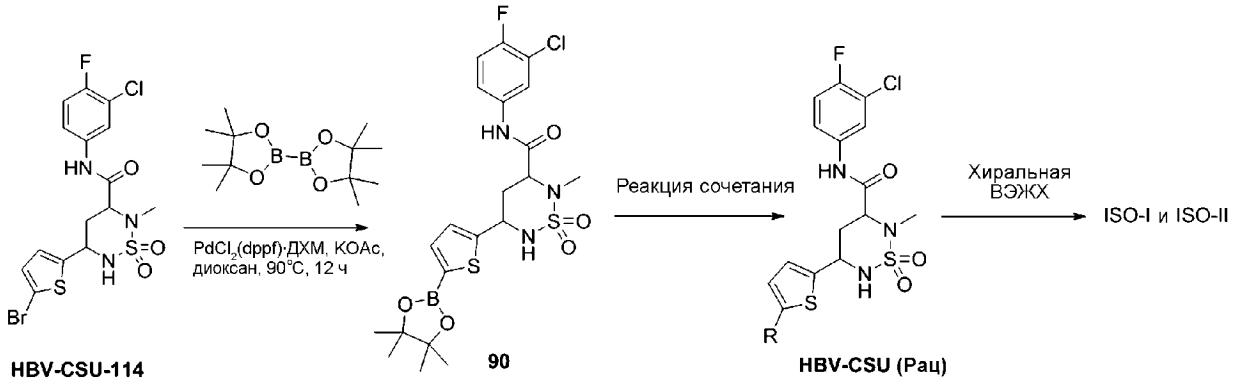


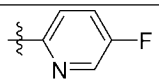
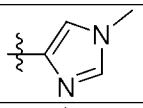
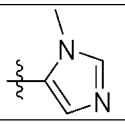
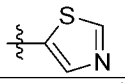
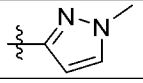
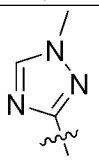
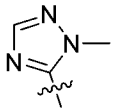
К перемешиваемому раствору **HBV–CSU–256** (0,25 г, 0,549 ммоль) в смеси ТГФ:H_2O (1:1, 10 мл) добавляли водный LiOH (0,23 г, 5,49 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток подкисляли 1H HCl до pH~3 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением требуемого соединения **HBV–CSU–218** (0.1 г, 41,49%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 31:

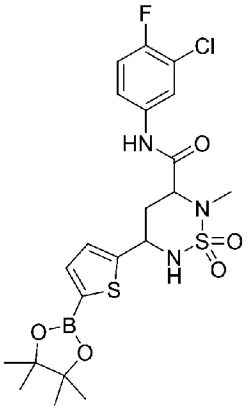
Общая схема синтеза производных 5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида с различными вариантами 5–замещенного тиофена (Обратный метод Сузуки):

Схема 31:



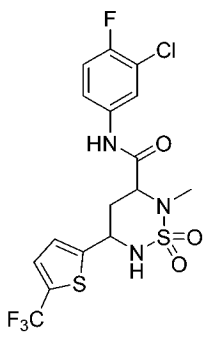
Целевое соединение	Реакция сочетания	#2 (вариант R)
HBV-CSU-219	-	$-CF_3$
HBV-CSU-242	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-266	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-267	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-268	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-270	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-322	Сочетание Сузуки	
HBV-CSU-323	Сочетание Сузуки	

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(4,4,5,5–тетраметил–1,3,2–диоксаборолан–2–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (90):

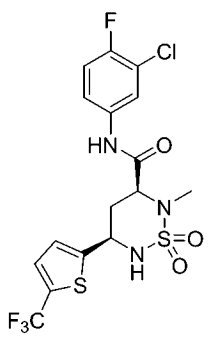


К смеси бромзамещенного соединения **HBV–CSU–114** (2 г, 4,143 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (2,63 г, 10,35 ммоль) в 1,4–диоксане (20 мл) добавляли ацетат калия (2,03 г, 20,71 ммоль) и пропускали Ar в течение 15 мин. К этому раствору добавляли $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (0,101 г, 0,124 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит, выпаривали досуха с получением требуемого боронатного сложного эфира в виде неочищенного продукта **90** (2,35 г, неочищенный продукт) и использовали в таком виде в следующей стадии без дополнительной очистки. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,2); **ЖХМС Вычислено для $C_{21}H_{26}BClFN_3O_5S_2$**: 529,11; **Наблюдаемое**: 447,95 $(M+1)^+$ для бороновой кислоты.

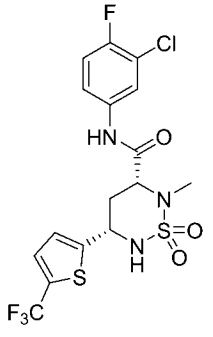
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(трифторметил)–тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–219, HBV–CSU–219–ISO–I и HBV–CSU–219–ISO–II):



HBV-CSU-219



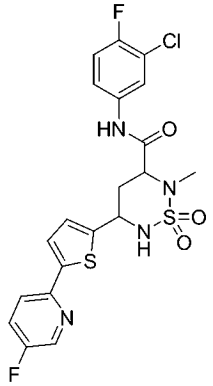
HBV-CSU-219- Изомер I



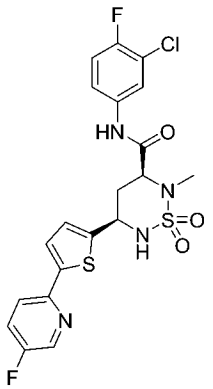
HBV-CSU-219-Изомер II

К перемешиваемому раствору соединения **90** (0,25 г, 0,472 ммоль) и $NaSO_2CF_3$ (0,221 г, 1,417 ммоль) в смеси MeOH:ДХМ:H_2O (1:1:0.8, 5,6 мл) при 0°C добавляли CuCl (0,046 г, 0,472 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. К этому раствору медленно добавляли TBHP (70%aq., 0,303 мл, 2,36 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, и неочищенное полученное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 15% EtOAc/гексана с получением указанного в заголовке соединения **HBV–CSU–219** (0,08 г, 36,03%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5); (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

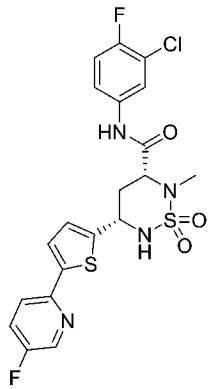
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–(5–фторпиридин–2–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–242, HBV–CSU–242–ISO–I и HBV–CSU–242–ISO–II):



HBV-CSU-242



HBV-CSU-242-ISO-I

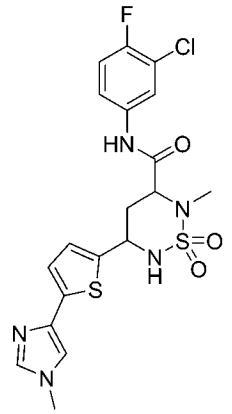


HBV-CSU-242-ISO-II

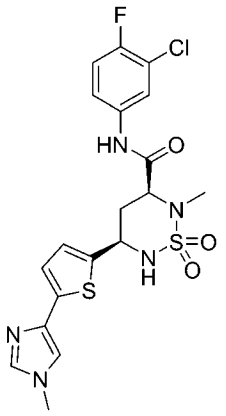
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **90** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–266,

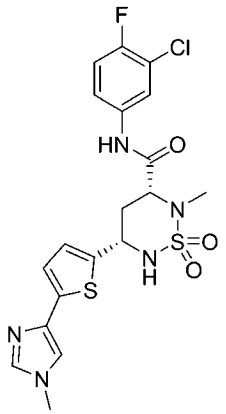
HBV–CSU–266–ISO–I и HBV–CSU–266 II):



HBV-CSU-266



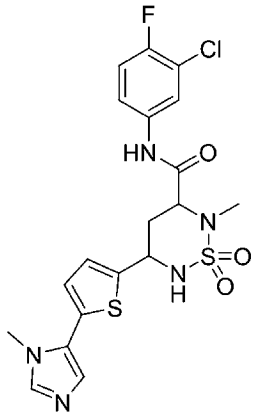
HBV-CSU-266-ISO-I



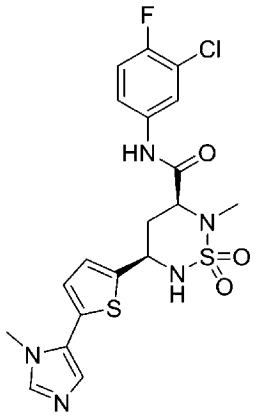
HBV-CSU-266-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **90** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

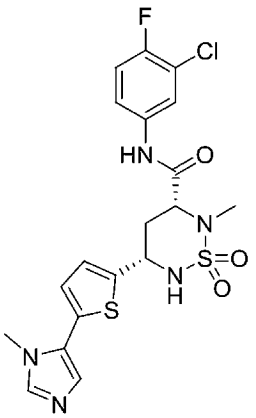
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–5–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–267, HBV–CSU–267–ISO–I и HBV–CSU–267 II):



HBV-CSU-267



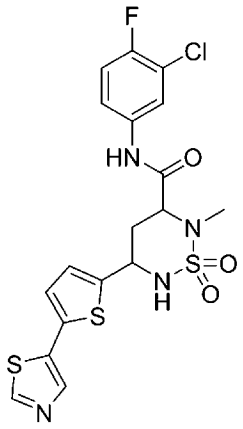
HBV-CSU-267-ISO-I



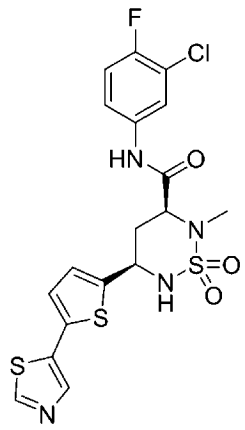
HBV-CSU-267-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **90** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

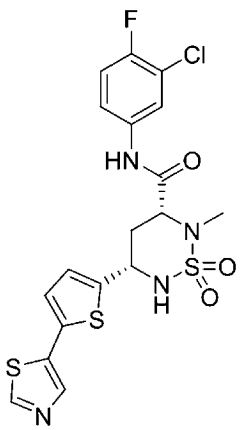
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(тиазол–5–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–268, HBV–CSU–268–ISO–I и HBV–CSU–268 II):



HBV-CSU-268



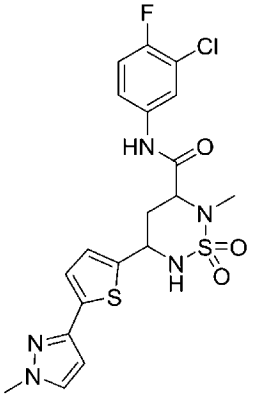
HBV-CSU-268-ISO-I



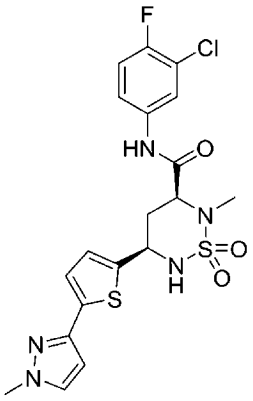
HBV-CSU-268-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **90** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

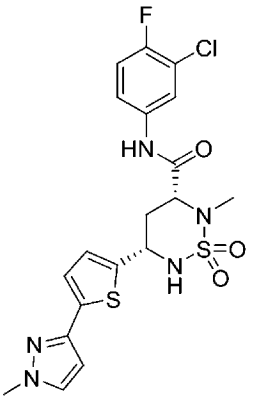
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–270, HBV–CSU–270–ISO–I и HBV–CSU–270–ISO–II):



HBV-CSU-270



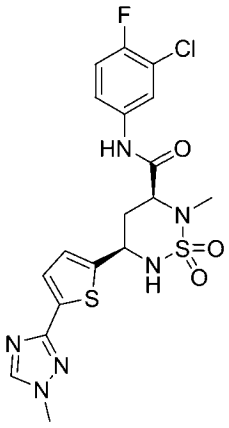
HBV-CSU-270-ISO-I



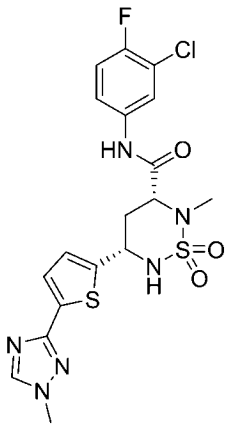
HBV-CSU-270-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **90** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–1,2,4–триазол–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–322–ISO–I и HBV–CSU–322–ISO–II):



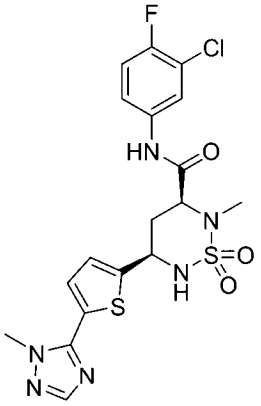
HBV-CSU-322-Изомер I



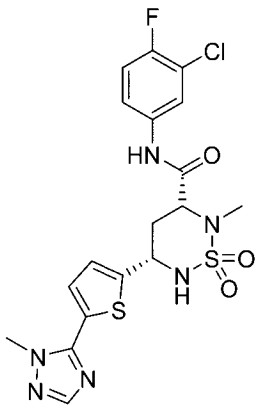
HBV-CSU-322-Изомер II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **90** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–1,2,4–триазол–5–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–323–ISO–I и HBV–CSU–323–ISO–II):



HBV-CSU-323-ISO-I



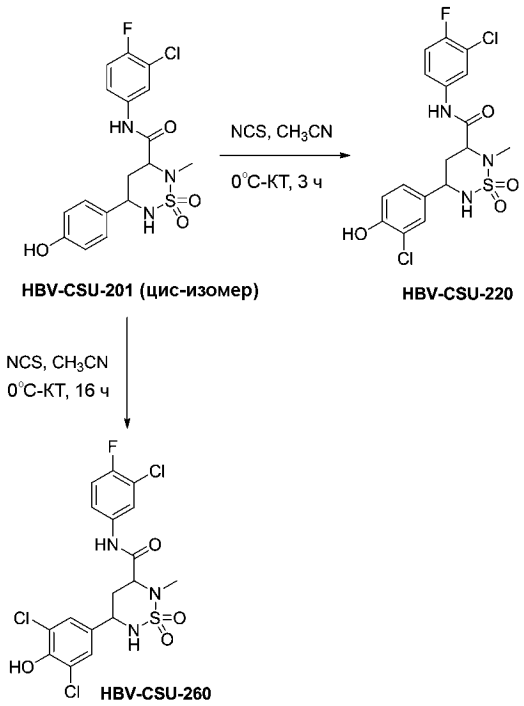
HBV-CSU-323-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **90** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

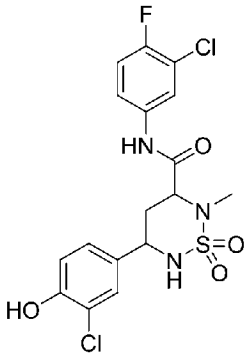
Схема 32:

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(3–хлор–4–гидроксифенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–220) и N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(3,5–дихлор–4–гидроксифенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–260):

Схема 32:



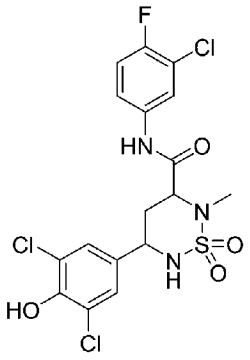
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3–хлор–4–гидроксифенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–220):



HBV-CSU-220

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–201** (200 мг, 0,483 ммоль) в ацетонитриле при 0°C добавляли NCS (65 мг, 0,483 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь выпаривали, и неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого соединения **HBV–CSU–220** (150 мг, 69,4%) в виде белого твердого вещества (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(3,5–дихлор–4–гидроксифенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–260):



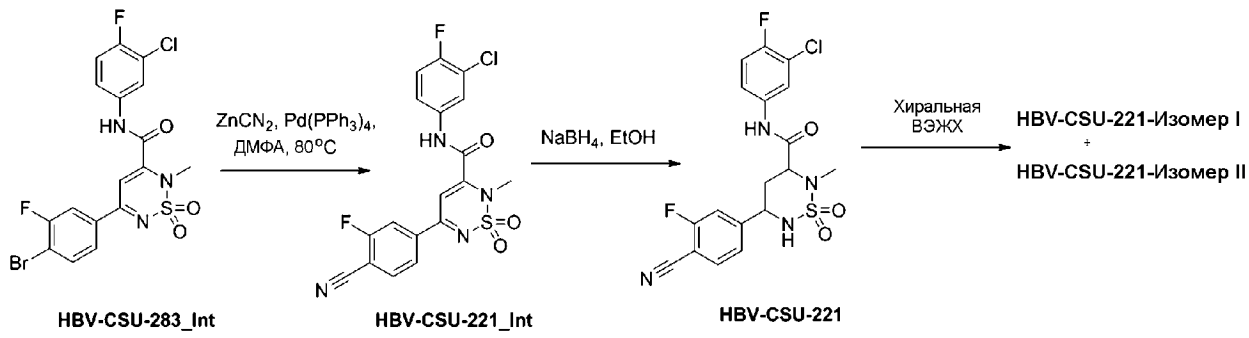
HBV-CSU-260

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–201** (200 мг, 0,483 ммоль) в ацетонитриле при 0°C добавляли NCS (77 мг, 0,579 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь выпаривали, и неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого соединения **HBV–CSU–260** (80 мг, 34,33%) в виде белого твердого вещества (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 33:

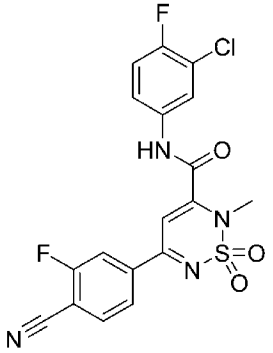
Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(4–циано–3–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–221, HBV–CSU–221–ISO–I и HBV–CSU–221–ISO–II):

Схема 33:



HBV-CSU-283_Int **HBV-CSU-221_Int** **HBV-CSU-221**

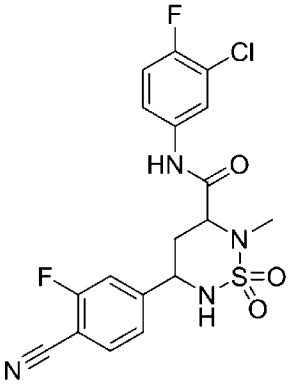
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–циано–3–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–221_Int):



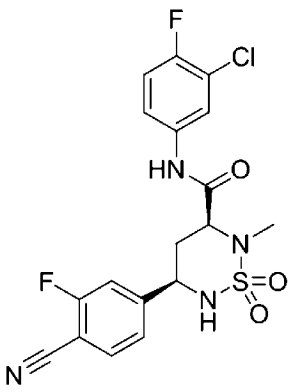
К смеси бромзамещенного соединения (0,5 г, 1,02 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,118 г, 0,102 ммоль) и пропускали Ar в

течение 15 мин. В этот раствор добавляли $ZnCN_2$ (0,239 г, 2,04 ммоль) и пропускали Ar в течение еще 15 мин. Затем полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали досуха. Остаток собирали этилацетатом, промывали водой, солевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением **HBV–CSU–221_Int** (0,3 г, 67,41%) в виде оранжевой жидкости. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексан (R_f: 0,3) (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

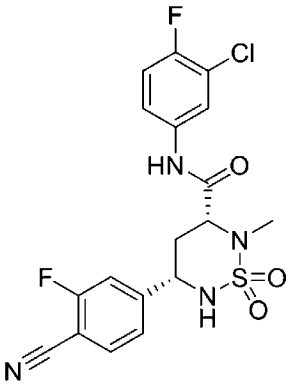
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–циано–3–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–221, HBV–CSU–221–ISO–I и HBV–CSU–221–ISO–II):



HBV-CSU-221



HBV-CSU-221-ISO-I



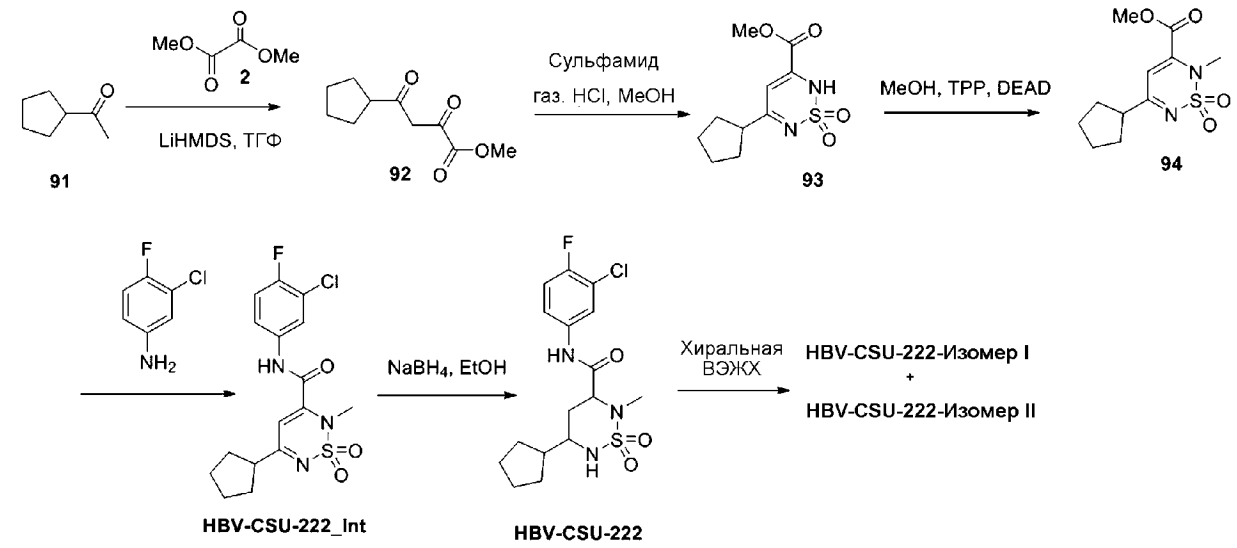
HBV-CSU-221-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–221_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

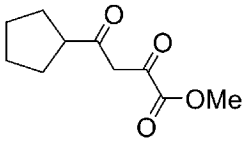
Схема 34:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–циклопентил–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–222, HBV–CSU–222–ISO–I и HBV–CSU–222–ISO–II):

Схема 34:

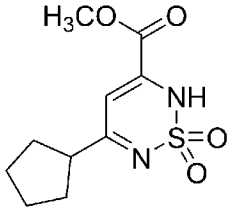


Синтез метил–4–циклопентил–2,4–диоксобутаноата (92):



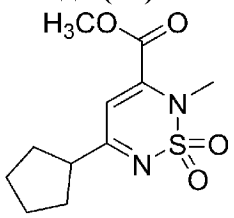
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 6 г (97%, масштаб реакции составляет 3,5 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_{14}O_4$**: 198,05; **Наблюдаемое**: 198,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–циклопентил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (93):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 5 г (64%, масштаб реакции составляет 6 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_{14}N_2O_4S$**: 258,07; **ЖХМС наблюдаемое**: 259 $(M+1)^+$.

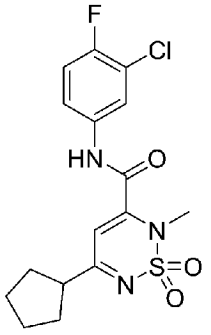
Синтез метил–5–циклопентил–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (94):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общей

методики алкилирования (**Метод B**), описанной выше, с получением 4,5 г (85%, масштаб реакции составляет 5 г); **ЖХМС Вычислено для** $C_{11}H_{16}N_2O_4S$: 272,08; **ЖХМС наблюдаемое**: 273 $(M+1)^+$.

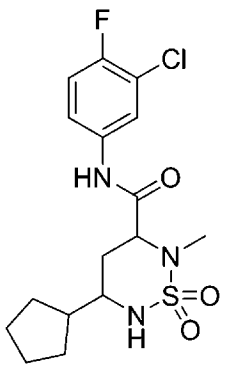
Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–циклопентил–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–222_Int):



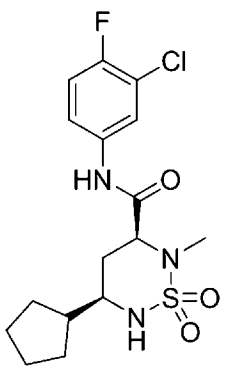
HBV-CSU-222_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего Соединения **94** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

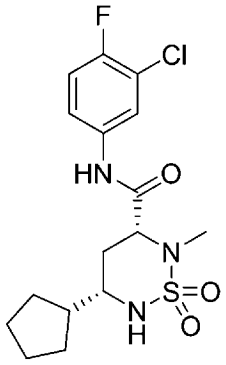
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–циклопентил–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–222, HBV–CSU–222–ISO–I и HBV–CSU–222–ISO–II):



HBV-CSU-222



HBV-CSU-222-ISO-I



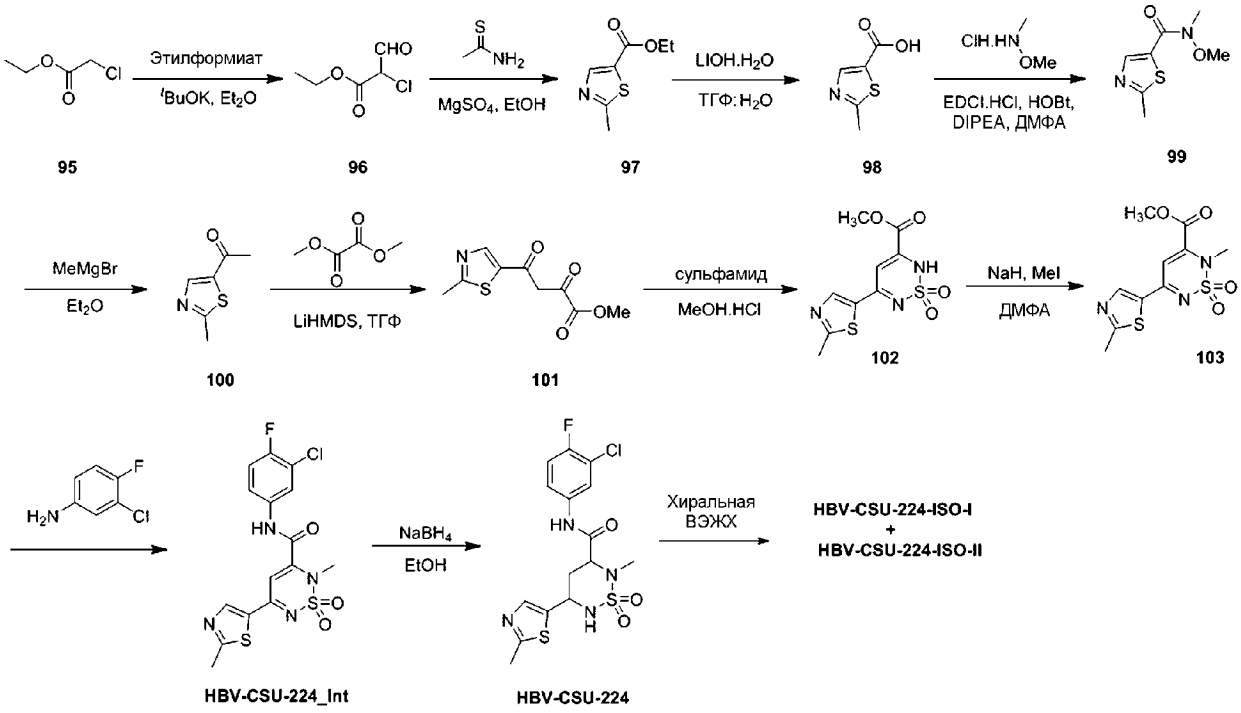
HBV-CSU-222-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–222_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

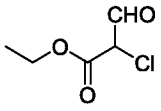
Схема 35:

Схема синтеза N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(2–метилтиазол–5–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–224, HBV–CSU–224–ISO–I и HBV–CSU–224–ISO–II):

Схема 35:

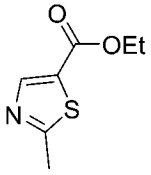


Синтез этил–2–хлор–3–оксопропаноата (96):



К перемешиваемому раствору этил–2–хлороацетата **95** (5 г, 40,98 ммоль) и этилформиата (3,33 мл, 40,98 ммоль) в диизопропиловом эфире (50 мл) под атмосферой Ar порциями добавляли трет–бутилат калия (45 мл, 45,08 ммоль, 1 М р–р в ТГФ) в течение 20 мин при 0°C, после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции pH реакционной смеси доводили до ~6 при использовании 6H HCl и экстрагировали с использованием диэтилового эфира. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением соединения **96** (5,6 г, 91%) в виде густого сиропа. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,7); **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 11,75 (шс, 1H), 4,14 (к, J=7,0 Гц, 2H), 4,05 (с, 1H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H).

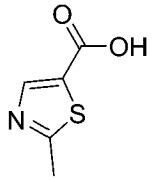
Синтез этил–2–метилтиазол–5–карбоксилата (97):



К перемешиваемому раствору соединения **96** (110 г, 733,33 ммоль) в этаноле (1,2 л) под атмосферой Ar при комнатной температуре добавляли этантиоамид (54,99 г, 733,33 ммоль) и безводный сульфат магния (55 мг, 454,66 ммоль), после чего нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и экстрагировали с

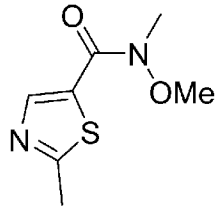
использованием EtOAc. Органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 10% EtOAc/гексанов с получением соединения **97** (41 г, 33%) в виде густого сиропа. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,26 (с, 1H), 4,29 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_7H_9NO_2S$**: 171,04; **Наблюдаемое**: 172,1 $(M+1)^+$.

Синтез 2–метилтиазол–5–карбоновой кислоты (98):



К перемешиваемому раствору соединения **97** (41 г, 239,76 ммоль) в ТГФ:H_2O (7:1, 400 мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат гидроксида лития (29,49 г, 719,29 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и подкисляли 2H HCl до pH~2 и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением соединения **98** (14 г, 41%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 13,29 (шс, 1H), 8,16 (с, 1H), 2,69 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_5H_5NO_2S$**: 143,00; **Наблюдаемое**: 144,1 $(M+1)^+$.

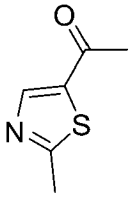
Синтез N–метокси–N,2–диметилтиазол–5–карбоксамида (99):



К перемешиваемому раствору соединения **98** (19 г, 132,86 ммоль) в ДМФА (300 мл) в инертной атмосфере при 0°C добавляли EDCI·HCl (38,06 г, 199,26 ммоль), HOBt (26,9 г, 199,25 ммоль) гидрохлорид N, O–диметилгидроксиламина (15,3 г, 158,54 ммоль) и диизопропилэтиламин (69,48 мл, 398,44 ммоль), после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии на силикагеле при использовании 50% EtOAc/гексанов с получением соединения **99** (13 г, 53%) в виде густого сиропа. **ТСХ**: 10% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,7); **^{1}H–ЯМР (500 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,26 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 2,68 (с, 3H); **ЖХМС**

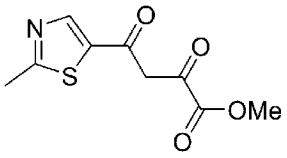
Вычислено для $C_7H_{10}N_2O_2S$: 186,05; **Наблюдаемое**: 187,1 $(M+1)^+$.

Синтез 1–(2–метилтиазол–5–ил)этан–1–она (100):



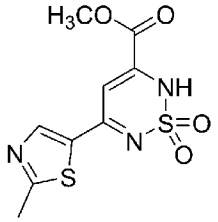
К перемешиваемому раствору соединения **99** (13 г, 69,89 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (200 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли метилмагнийбромид (69,8 мл, 209,67 ммоль, 3 М р–р в диэтиловом эфире) в течение 25 мин при –40°С, после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония при 0°С и экстрагировали с использованием диэтилового эфира. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии на силикагеле при использовании 20% EtOAc/гексанов с получением соединения **100** (5,62 г, 57%) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3); **^{1}Н–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,45 (с, 1Н), 2,71 (с, 3Н), 2,54 (с, 3Н); **ЖХМС Вычислено для C_6H_7NOS**: 141,02; **Наблюдаемое**: 142,0 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(2–метилтиазол–5–ил)–2,4–диоксобутаноата (101):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 9,01 г (99%, масштаб реакции составляет 5.62 г) в виде почти белого вязкого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_9NO_4S$**: 227,03; **Наблюдаемое**: 228,1 $(M+1)^+$.

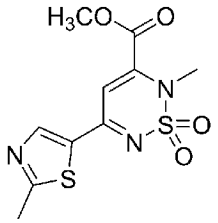
Синтез метил–5–(2–метилтиазол–5–ил)–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (102):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 1,2 г (масштаб реакции без очистки составляет 1,2 г) в виде светло–коричневого твердого вещества.

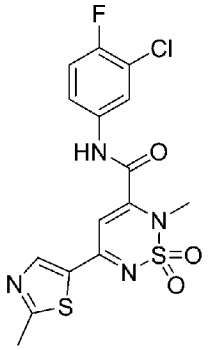
ТСХ: 20% MeOH/CH_2Cl2 (R_f: 0,2); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{10}N_4O_4S_2$**: 287,00; **ЖХМС наблюдаемое**: 288,1 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2–метил–5–(2–метилтиазол–5–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (103):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для алкилирования, описанного выше, с получением 100 мг (8%, в две стадии, масштаб реакции составляет 1 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,77 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 2,76 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_{11}N_3O_4S_2$**: 301,02; **Наблюдаемое**: 302,1 $(M+1)^+$.

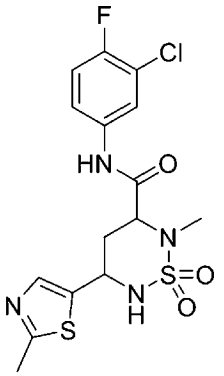
Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(2–метилтиазол–5–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–224_Int):



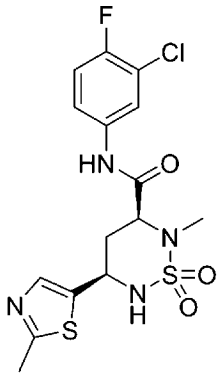
HBV-CSU-224_Int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **103** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

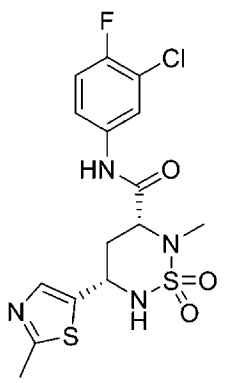
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(2–метилтиазол–5–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–224, HBV–CSU–224–ISO–I и HBV–CSU–224–ISO–II):



HBV-CSU-224



HBV-CSU-224-ISO-I

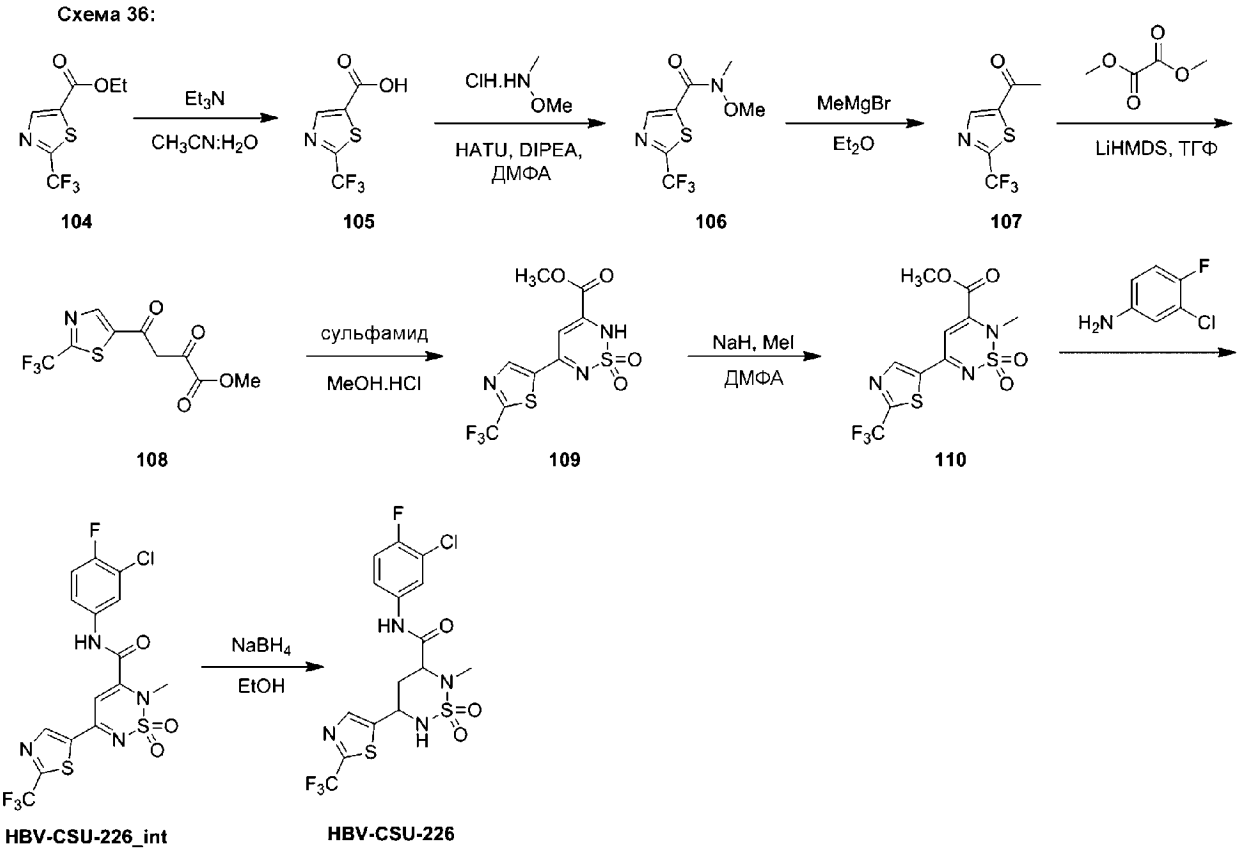


HBV-CSU-224-ISO-II

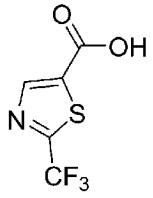
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–224_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 36:

Схема синтеза N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(2–метилтиазол–5–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–226):

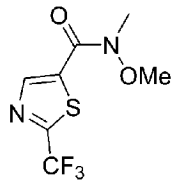


Синтез 2–(трифторметил)тиазол–5–карбоновой кислоты (105):



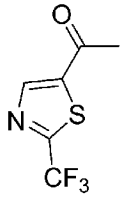
К перемешиваемому раствору этил–2–(трифторметил)тиазол–5–карбоксилата **104** (1 г, 4,44 ммоль) в CH_3CN:H_2O (1:1, 20 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (3,2 мл, 22,22 ммоль); нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции летучие вещества удаляли в вакууме и затем сушили путем азеотропной перегонки при использовании толуола, с получением соединения **105** (900 мг, неочищенный продукт) в виде бледно–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 50% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 10,66 (шс, 1H), 8,18 (с, 1H).

Синтез N–метокси–N–метил–2–(трифторметил)тиазол–5–карбоксамида (106):



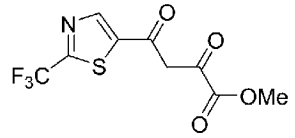
К перемешиваемому раствору соединения **105** (900 мг, неочищенный продукт) в ДМФА (15 мл) в инертной атмосфере при 0°C добавляли гидрохлорид N, O–диметилгидроксиламина (537 мг, 5,47 ммоль), HATU (3,47 г, 9,13 ммоль) и диизопропилэтиламин (2,38 мл, 13,66 ммоль), после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду со льдом и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты промывали 2H HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 20% EtOAc/гексанов с получением соединения **106** (600 мг, 60% в 2 стадиях) в виде коричневой жидкости. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,7); **^{1}H–ЯМР (500 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,67 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,34 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_7H_7F_3N_2O_2S$**: 240,02; **Наблюдаемое**: 241,1 $(M+1)^+$.

Синтез 1–(2–(трифторметил)тиазол–5–ил)этан–1–она (107):



К перемешиваемому раствору соединения **106** (1,05 г, 4,37 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (20 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли метилмагнийбромид (3,7 мл, 10,93 ммоль, 3 М р–р в диэтиловом эфире) в течение 10 мин при –40°C и перемешивали при такой же температуре в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали ледяную воду при 0°C и экстрагировали с использованием диэтилового эфира. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением соединения **107** (450 мг, неочищенный продукт) в виде бледно–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,9); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,89 (с, 1H), 2,67 (с, 3H).

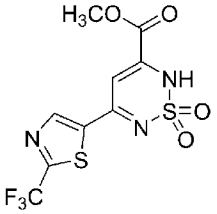
Синтез метил–2,4–диоксо–4–(2–(трифторметил)тиазол–5–ил)бутаноата (108):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 400 мг (36%, в 2 стадиях, масштаб реакции составляет 450 мг) в виде почти белого твердого вещества.

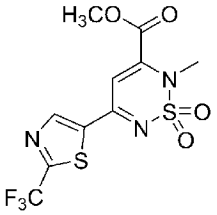
ТСХ: 2% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 9,13 (шс, 1H), 7,07 (шс, 1H), 3,86 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_6F_3NO_4S$**: 281,00; **Наблюдаемое**: 279,9 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(2–(трифторметил)тиазол–5–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (109):



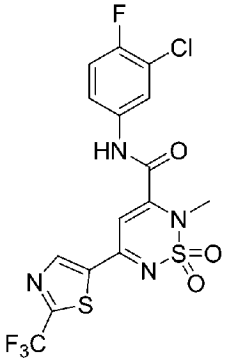
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 400 мг (83%, масштаб реакции составляет 400 мг) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 6% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,75 (с, 1H), 8,39 (шс, 1H), 6,71 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

Синтез метил–2–метил–5–(2–(трифторметил)тиазол–5–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (110):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для алкилирования, описанного выше, с получением 340 мг (83%, масштаб реакции составляет 400 мг) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 9,19 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,58 (с, 3H).

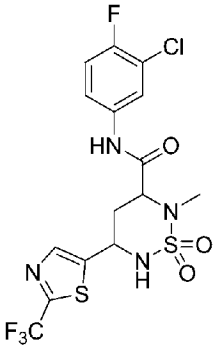
Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(2–(трифторметил)–тиазол–5–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–226_Int):



HBV-CSU-226_int

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **110** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(2–(трифторметил)–тиазол–5–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–226):



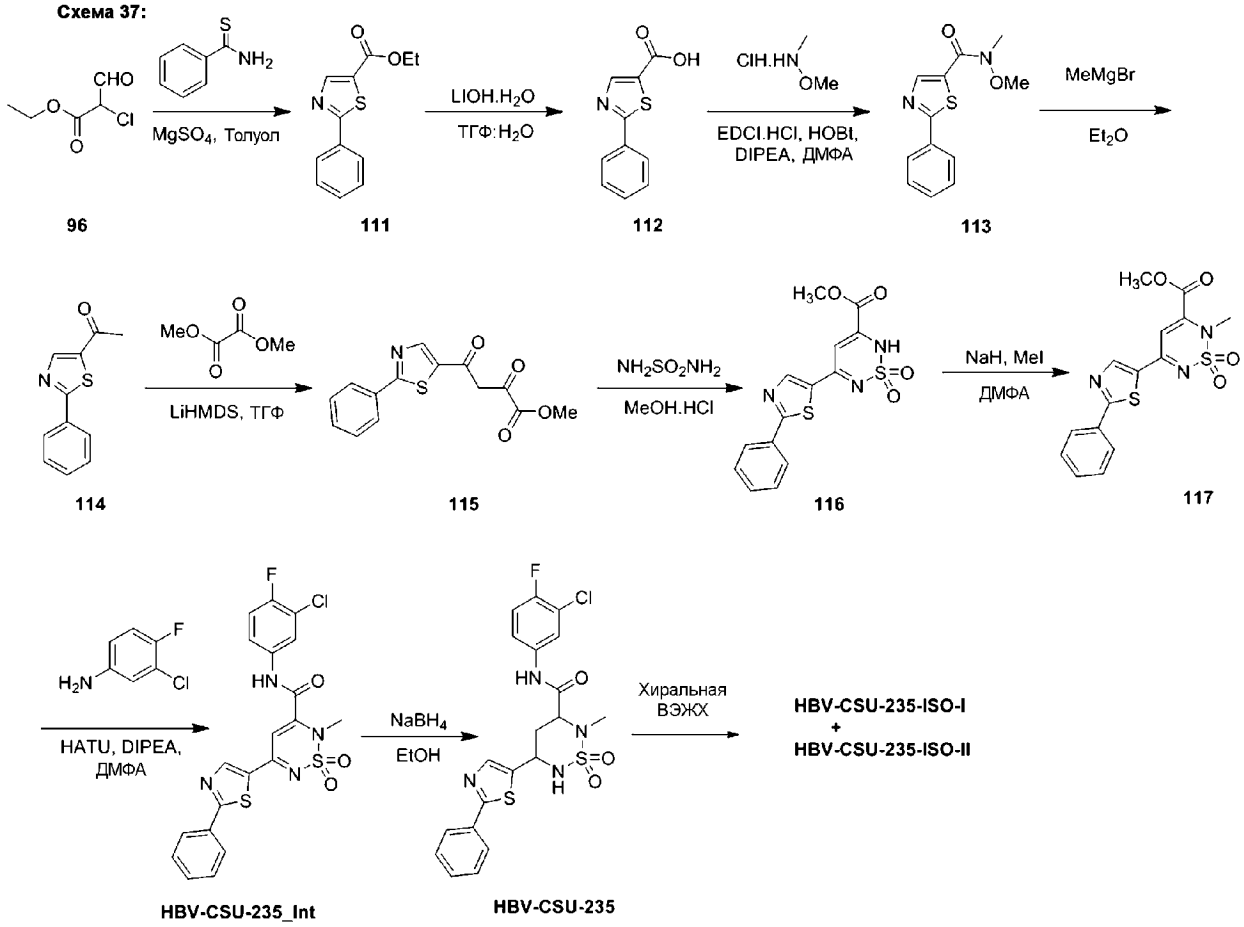
HBV-CSU-226

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–226_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

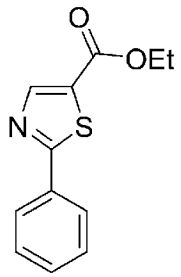
Схема 37:

Синтез цис–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(2–фенилтиазол–5–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–235, HBV–CSU–235–ISO–I и HBV–CSU–235–ISO–II):

Схема 37:

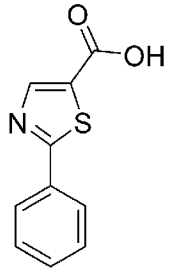


Синтез этил–2–фенилтиазол–5–карбоксилата (111):



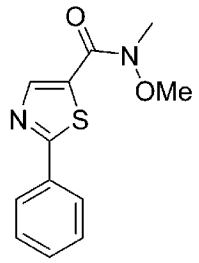
К перемешиваемому раствору бензотиоамида (25 г, 182,48 ммоль) в толуоле (250 мл) в инертной атмосфере при комнатной температуре добавляли этил–2–хлор–3–оксопропаноат **96** (41,15 г, 274,34 ммоль) и безводный сульфат магния (65,85 г, 547,44 ммоль), нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 10% EtOAc/гексанов с получением соединения **111** (15 г, 35%) в виде бледно–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,8); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,49 (с, 1H), 8,04–8,01 (м, 2H), 7,58–7,51 (м, 3H), 4,34 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{11}NO_2S$**: 233,05; **ЖХМС наблюдаемое**: 234,1 $(M+1)^+$.

Синтез 2–фенилтиазол–5–карбоновой кислоты (112):



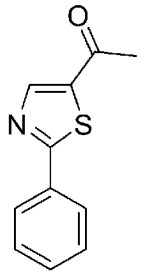
К перемешиваемому раствору соединения **111** (1 г, 4,28 ммоль) в ТГФ:H_2O (1: 1, 20 мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат гидроксида лития (515 мг, 21,45 ммоль) и перемешивали в течение 6 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакции летучие вещества удаляли в вакууме и pH водного слоя нейтрализовали 1H водной HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением соединения **112** (600 мг, 68%) в виде бледно–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,93 (с, 1H), 7,92–7,88 (м, 2H), 7,51–7,43 (м, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_7NO_2S$**: 205,02; **ЖХМС наблюдаемое**: 206,1 $(M+1)^+$.

Синтез N–метокси–N–метил–2–фенилтиазол–5–карбоксамида (113):



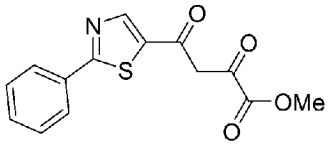
К перемешиваемому раствору соединения **112** (10 г, 48,72 ммоль) в ДМФА (150 мл) в инертной атмосфере при 0°C добавляли гидрохлорид N, O–диметилгидроксиламина (5,73 г, 58,46 ммоль), EDCI·HCl (14 г, 73,17 ммоль), HOBt (6,68 г, 48,787 ммоль), N, N'–диизопропилэтиламин (25,5 мл, 146,73 ммоль); нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом (500 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии на силикагеле при использовании 20% EtOAc/гексанов с получением соединения **113** (9,6 г, 79%) в виде бледно–желтой жидкости. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,8); **^{1}H–ЯМР (500 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,50 (с, 1H), 8,07–7,99 (м, 2H), 7,57–7,53 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,32 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{12}N_2O_2S$**: 248,06; **ЖХМС наблюдаемое**: 249,1 $(M+1)^+$.

Синтез 1–(2–фенилтиазол–5–ил)этан–1–она (114):



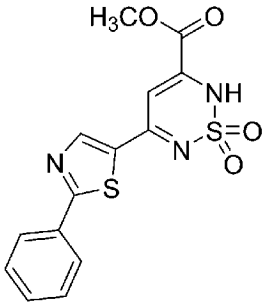
К перемешиваемому раствору соединения **113** (1 г, 4,03 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (10 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли метилмагнийбромид (3,36 мл, 10,08 ммоль, 3 М р–р в диэтиловом эфире) в течение 10 мин при –40°C; нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) при 0°C и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии на силикагеле при использовании 20% EtOAc/гексанов с получением соединения **114** (600 мг, 74%) в виде бледно–желтой жидкости. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,7); **^{1}H–ЯМР (500 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,70 (с, 1H), 8,04 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 2H), 7,61–7,52 (м, 3H), 2,61 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_9NOS$**: 203,04; **ЖХМС наблюдаемое**: 204,1 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2,4–диоксо–4–(2–фенилтиазол–5–ил)бутаноата (115):



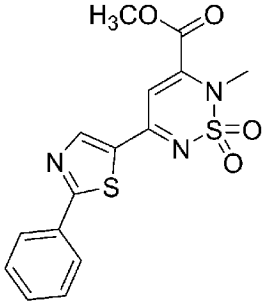
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода для синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 6,6 г (86%, масштаб реакции составляет 5.4 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,6); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 0,92 (шс, 1H), 8,04–7,98 (м, 2H), 7,57–7,47 (м, 3H), 7,05 (шс, 1H), 3,80 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{14}H_{11}NO_4S$**: 289,04; **ЖХМС наблюдаемое**: 290,1 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(2–фенилтиазол–5–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (116):



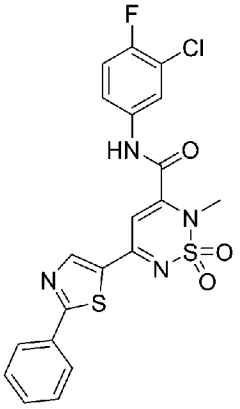
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для циклизации, описанного выше, с получением 3,2 г (41%, масштаб реакции составляет 6,5 г) в виде бледно–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,66 (с, 1H), 8,03 (дд, J=6,4, 2,9 Гц, 2H), 7,58–7,50 (м, 3H), 6,85 (шс, 1H), 3,84 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{14}H_{11}N_3O_4S_2$**: 349,02; **ЖХМС наблюдаемое**: 350,1 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2–метил–5–(2–фенилтиазол–5–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (117):



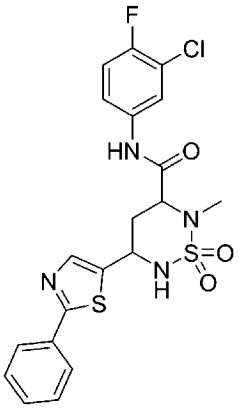
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для алкилирования, описанного выше, с получением 1,6 г (выход 48%, масштаб реакции составлял 3,2 г) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,8); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 9,01 (с, 1H), 8,09 (д, J=6,7 Гц, 2H), 7,64–7,54 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,54 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{15}H_{13}N_3O_4S_2$**: 363,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 364,1 $(M+1)^+$.

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(2–фенилтиазол–5–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–235_Int):

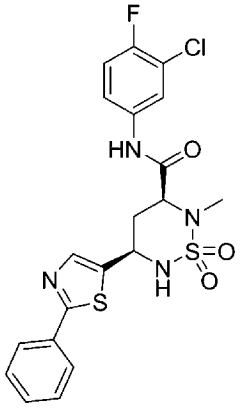


Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **117** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

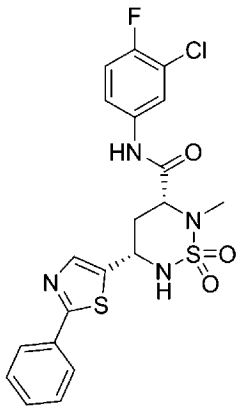
N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(2–фенилтиазол–5–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–235, HBV–CSU–235–ISO–I и HBV–CSU–235–ISO–II):



HBV-CSU-235



HBV-CSU-235-ISO-I



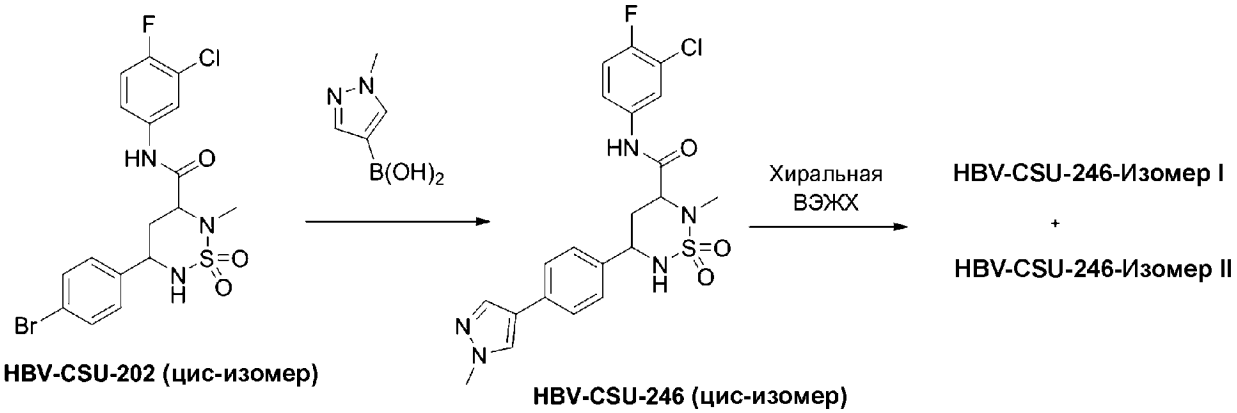
HBV-CSU-235-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–235_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 38:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)фенил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–246, HBV–CSU–246–ISO–I и HBV–CSU–246–ISO–II):

Схема 38:

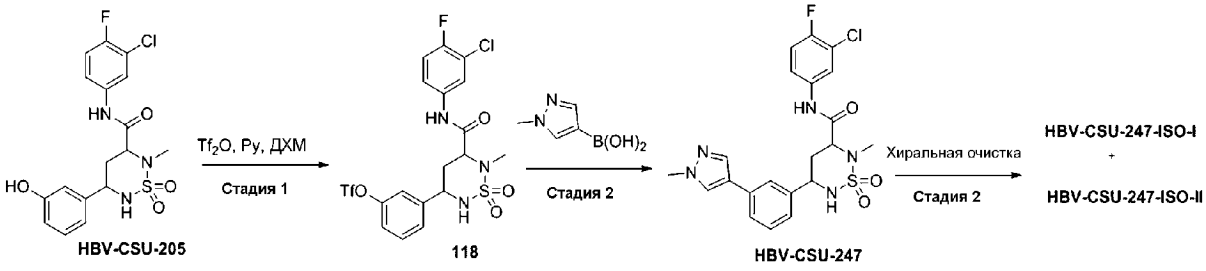


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–202** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

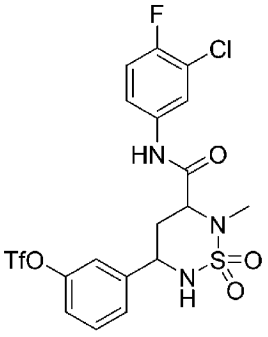
Схема 39:

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(3–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)фенил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–247, HBV–CSU–247–ISO–I, HBV–CSU–247–ISO–II):

Схема 39:



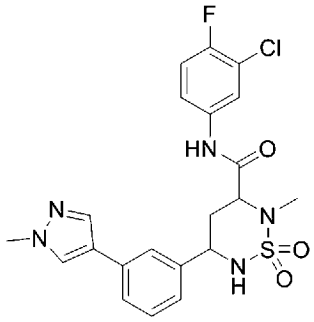
3–(5–((3–Хлор–4–фторфенил)карбамоил)–6–метил–1,1–диоксидо–1,2,6–тиадиазинан–3–ил)фенил–трифторметансульфонат (118):



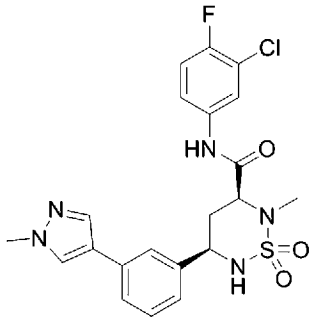
К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–205** (0,4 г, 0,968 ммоль) в ДХМ при 0°C по каплям добавляли пиридин (0,153 г, 1,93 ммоль) и перемешивали при такой же температуре в течение 10 мин. К этому раствору при 0°C по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,327 мл, 1,93 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Ход реакции

контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную массу выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли 10% разб. HCl, промывали нас. $NaHCO_3$, солевым раствором и сушили в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого соединения **118** (0. 17 г, 32,25%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4)

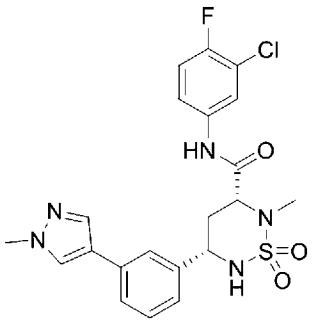
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(3–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)фенил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–247, HBV–CSU–247–ISO–I, HBV–CSU–247–ISO–II):



HBV-CSU-247



HBV-CSU-247-ISO-I



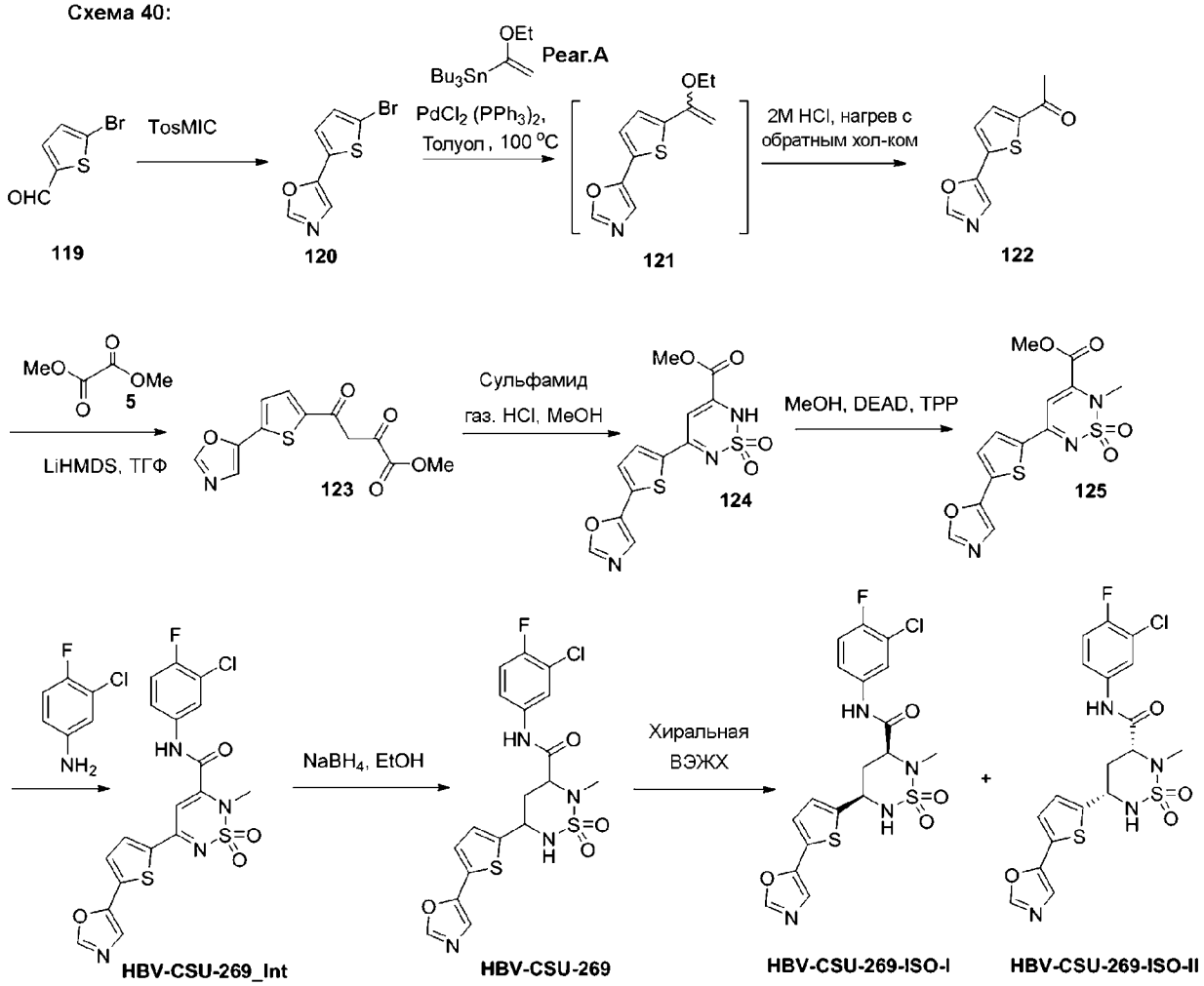
HBV-CSU-247-ISO-II

Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **118** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

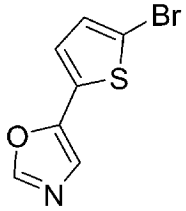
Схема 40:

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(оксазол–5–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–269, HBV–CSU–269–ISO–I и HBV–CSU–269 II):

Схема 40:

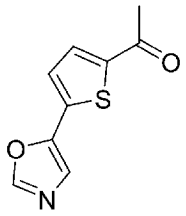


Синтез 5–(5–бромтиофен–2–ил)оксазола (120):



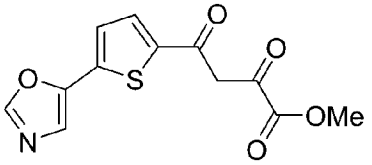
К перемешиваемому раствору соединения **119** (10 г, 52,36 ммоль) и TosMIC (11,24 г, 57,59 ммоль) в MeOH (300 мл), добавляли K_2CO_3 (7,91 г, 57,59 ммоль) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 4 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 12% EtOAc/гексана с получением указанного в заголовке соединения **120** (8,23 г, 62,50%) в виде светло–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексан (R_f: 0,3); **^{1}Н–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,42 (с, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 7,31–7,28 (м, 2Н); **ЖХМС Вычислено для C_7H_4BrNOS**: 228,92: **Наблюдаемое**: 229,75 $(M+1)^+$.

Синтез 1–(5–(оксазол–5–ил)тиофен–2–ил)этан–1–она (122):



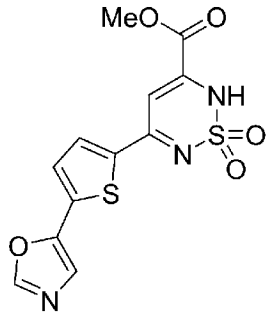
К перемешиваемому раствору бромзамещенного соединения **120** (7,6 г, 33,18 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли трибутил(1–этоксивинил)станнан (17,97 г, 49,78 ммоль) и пропускали Ar в течение 15 мин. К этому раствору добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,16 г, 1,16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции промежуточное соединение **121** обрабатывали 2M HCl (60 мл) при температуре дефлегмации в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 15% EtOAc/гексана, с получением указанного в заголовке соединения **122** (4,75 г, 74,45%) в виде светло–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексан (R_f: 0,2) **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,52 (с, 1H), 7,97 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,59 (д, J=4,0 ГЦ, 1H), 2,56 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_7NO_2S$**: 193,02: **Наблюдаемое**: 194 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(5–(оксазол–5–ил)тиофен–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (123):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 5,5 г (84%, масштаб реакции составляет 4,5 г) в виде желтого твердого вещества. 30% EtOAc/гексан (R_f: 0,1); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9NO_5S$**: 279,02; **Наблюдаемое**: 280 $(M+1)^+$.

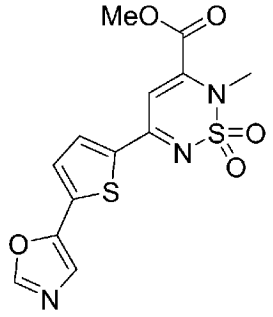
Синтез метил–5–(5–(оксазол–5–ил)тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (124):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 4 г (59,90%, масштаб реакции составляет 5,5 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 5%

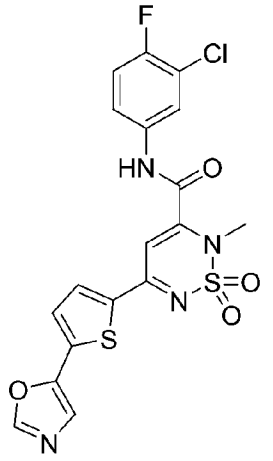
MeOH/ДХМ (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,49 (с, 1H), 7,94 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,52 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 3,83 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9N_3O_5S_2$**: 339,00; **ЖХМС наблюдаемое**: 340,05 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2–метил–5–(5–(оксазол–5–ил)тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (125):



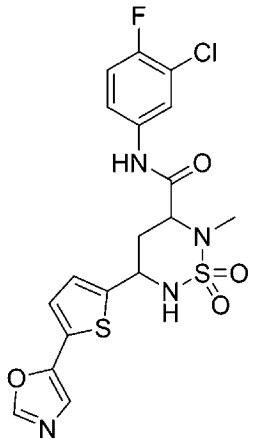
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 2,3 г (49,14%, масштаб реакции составляет 4,5 г) в виде светло–коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,57 (с, 1H), 8,31 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,67 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,51 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{11}N_3O_5S_2$**: 353,01; **ЖХМС наблюдаемое**: 354,02 $(M+1)^+$.

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(оксазол–5–ил)тиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–269_Int):

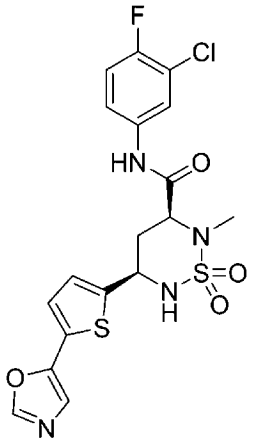


Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод A**), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **125** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

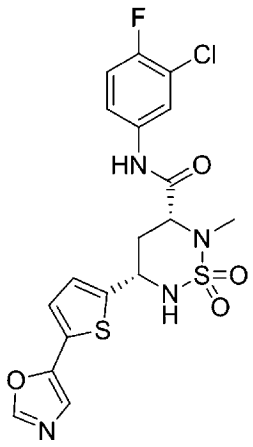
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(оксазол–5–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–269, HBV–CSU–269–ISO–I и HBV–CSU–269 II):



HBV-CSU-269



HBV-CSU-269-ISO-I



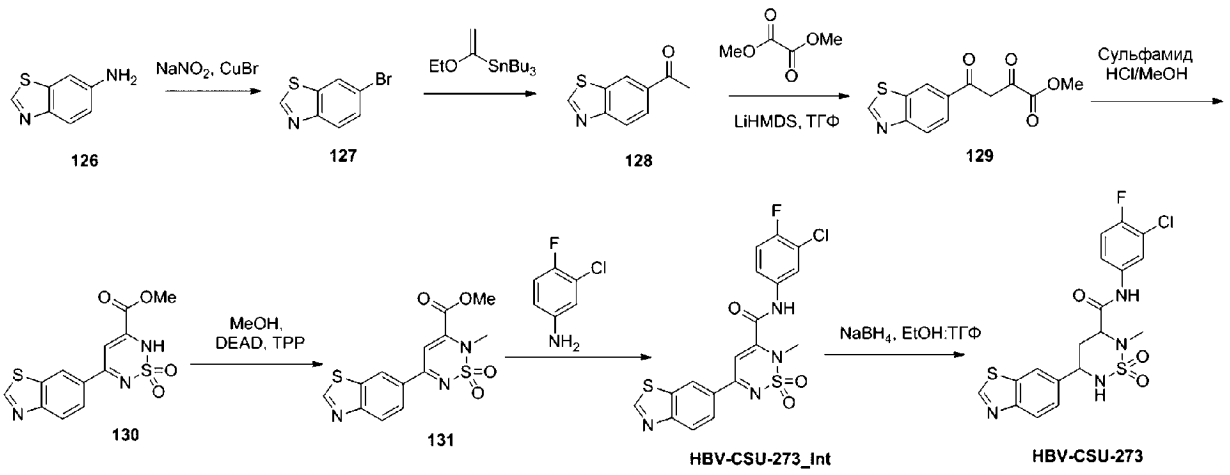
HBV-CSU-269-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–269_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

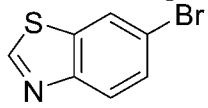
Схема 41:

Синтез цис–5–(бензо[d]тиазол–6–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–273):

Схема 41:

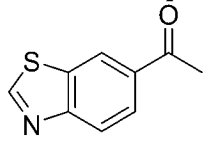


Синтез 6–бромбензо[d]тиазола (127):



Указанное в заголовке соединение получали при использовании метода, описанного в Organic Letters, 9(18), 3623–3625; 2007.

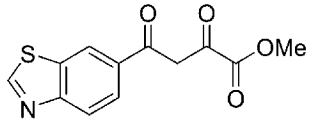
Синтез 6–бромбензо[d]тиазола (128):



К смеси бромзамещенного соединения **127** (7 г, 32,17 ммоль) в толуоле (70 мл) добавляли трибутил(1–этоксивинил)станнан (11,40 г, 35,98 ммоль), пропускали Ar в

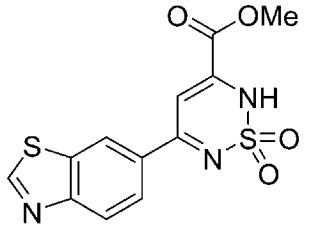
течение 15 мин, после чего добавляли $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2,29 г, 3,27 ммоль), а затем полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме, полученный остаток обрабатывали 6Н HCl при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме, нейтрализовали водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением соединения **128** (4 г, 69%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,2); **^{1}Н–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 9,18 (с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,20 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 8,12 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 2,72 (с, 3Н); **ЖХМС Вычислено для C_9H_7NOS**: 177,02; **ЖХМС наблюдаемое**: 178 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(бензо[d]тиазол–6–ил)–2,4–диоксобутаноата (129):



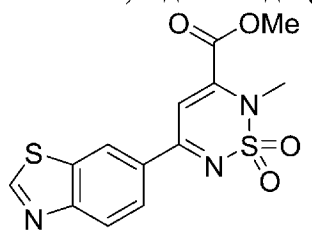
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 5 г Соединения **129** (84%, масштаб реакции составляет 4 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,2).

Синтез метил–5–(бензо[d]тиазол–6–ил)–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (130):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода А для циклизации, описанной выше с получением 0,5 г Соединения **130** (10%, масштаб реакции составляет 4 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 20% МеОН/ДХМ (R_f: 0,1); **^{1}Н–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 9,51 (с, 1Н), 8,83 (с, 1Н), 8,16–8,06 (м, 2Н), 6,88 (с, 1Н), 3,84 (с, 3Н); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9N_3O_4S_2$**: 323,00; **ЖХМС наблюдаемое**: 324 $(M+1)^+$.

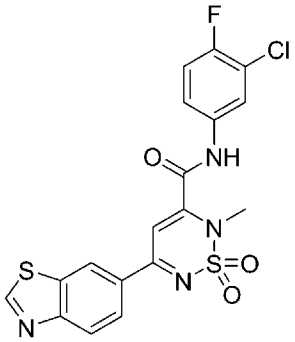
Синтез метил–5–(бензо[d]тиазол–6–ил)–2–метил–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (131):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода

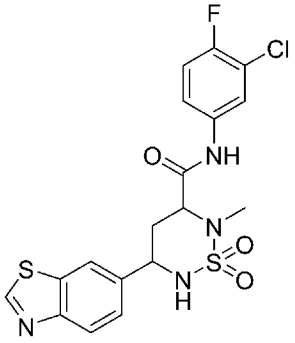
В для алкилирования, описанного выше, с получением 0,4 г Соединения **131** (выход 76%, масштаб реакции составлял 0,5 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3); **^{1}H–ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц)**: δ 9,20 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,72 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$**: 337,02; **ЖХМС наблюдаемое**: 338 $(M+1)^+$.

Синтез 5–(бензо[d]тиазол–6–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–273_Int):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **131** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез цис–5–(бензо[d]тиазол–6–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–273)

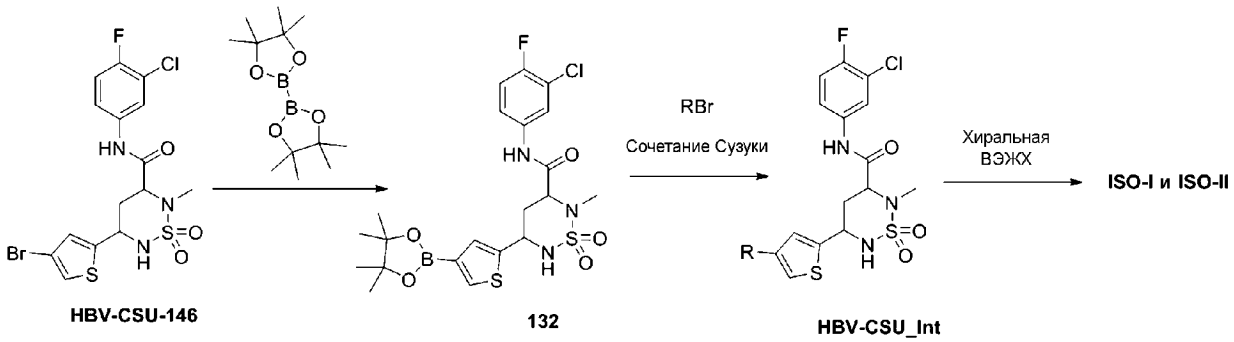


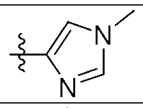
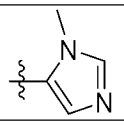
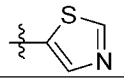
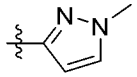
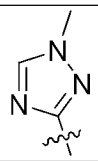
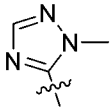
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–273_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 42:

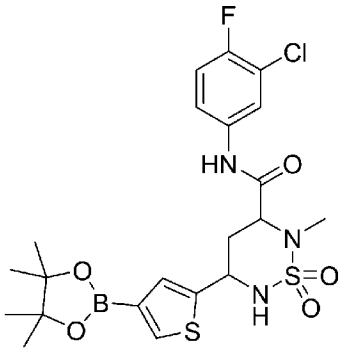
Общая схема синтеза производных 5–(тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида с 4–замещенным тиофеном

Схема 42:



Целевое соединение	Вариант R
HBV-CSU-284	
HBV-CSU-285	
HBV-CSU-286	
HBV-CSU-288	
HBV-CSU-326	
HBV-CSU-327	

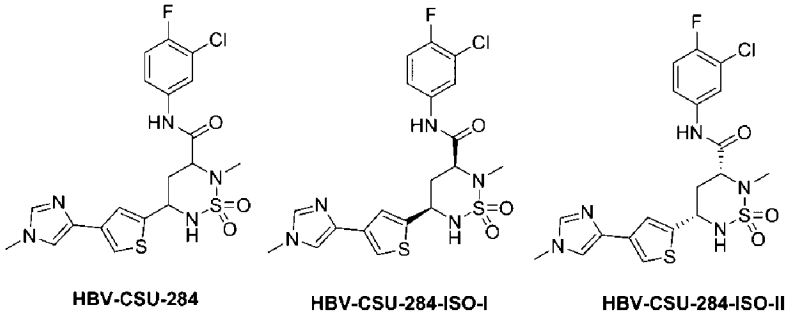
Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(4,4,5,5–тетраметил–1,3,2–диоксаборолан–2–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (132):



К смеси бромзамещенного соединения **HBV–CSU–146** (3 г, 6,21 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (3,95 г, 15,53 ммоль) в 1,4–диоксане (30 мл) добавляли ацетат калия (3,04 г, 31,05 ммоль) и пропускали Ar в течение 15 мин. К этому раствору добавляли аддукт дихлорида 1,1'–бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) с дихлорметаном

($PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$) (0,152 г, 0,186 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит, выпаривали досуха с получением требуемого боронатного сложного эфира в виде неочищенного продукта **132** (2,35 г, неочищенный продукт) и использовали в таком виде в следующей стадии без дополнительной очистки. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,2); **ЖХМС Вычислено для** $C_{21}H_{26}BClFN_3O_5S_2$: 529,11; **Наблюдаемое**: 448,05 $(M+1)^+$ для бороновой кислоты.

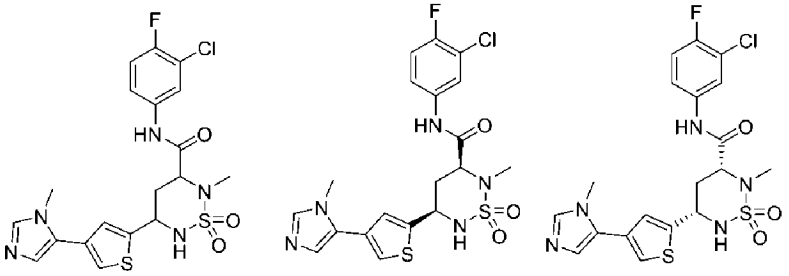
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–284, HBV–CSU–284–ISO–I и HBV–CSU–284 II):



HBV-CSU-284 HBV-CSU-284-ISO-I HBV-CSU-284-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **132** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

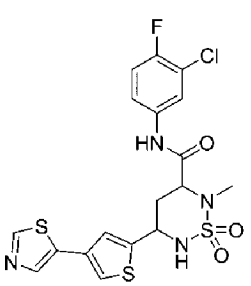
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(1–метил–1H–имидазол–5–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–285, HBV–CSU–285–ISO–I и HBV–CSU–285–ISO–II):



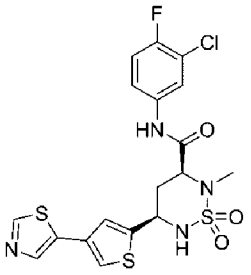
HBV-CSU-285 HBV-CSU-285-ISO-I HBV-CSU-285-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **132** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

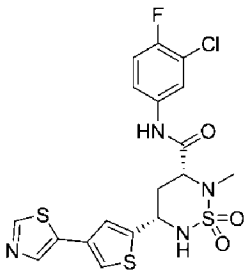
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(тиазол–5–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–286, HBV–CSU–286–ISO–I и HBV–CSU–286 II):



HBV-CSU-286



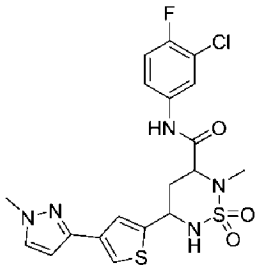
HBV-CSU-286-ISO-I



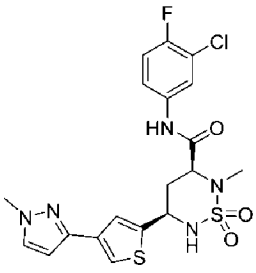
HBV-CSU-286-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **132** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

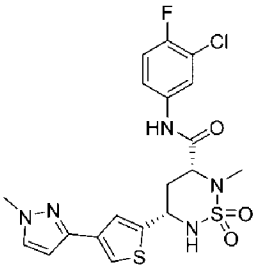
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(1–метил–1H–пиразол–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–288, HBV–CSU–288–ISO–I и HBV–CSU–288 II):



HBV-CSU-288



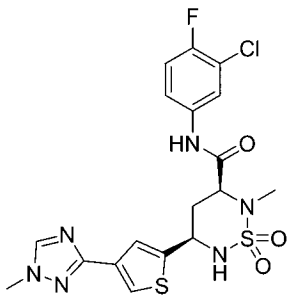
HBV-CSU-288-ISO-I



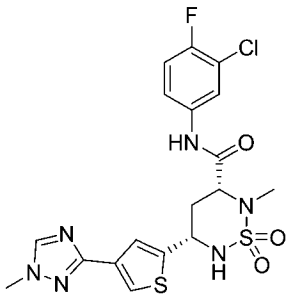
HBV-CSU-288-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **132** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(1–метил–1H–1,2,4–триазол–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–326–ISO–I и HBV–CSU–326 II):



HBV-CSU-326-ISO-I

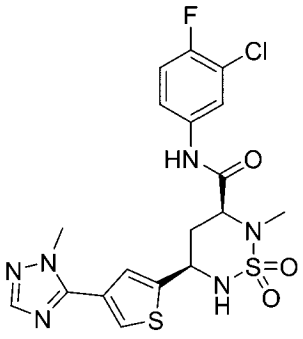


HBV-CSU-326-ISO-II

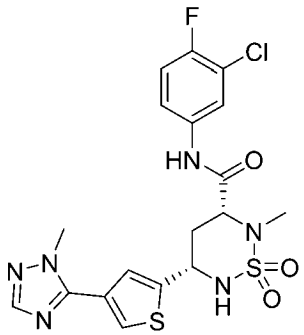
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **132** и

соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(1–метил–1H–1,2,4–триазол–5–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–327–ISO–I и HBV–CSU–327 II):



HBV-CSU-327-ISO-I



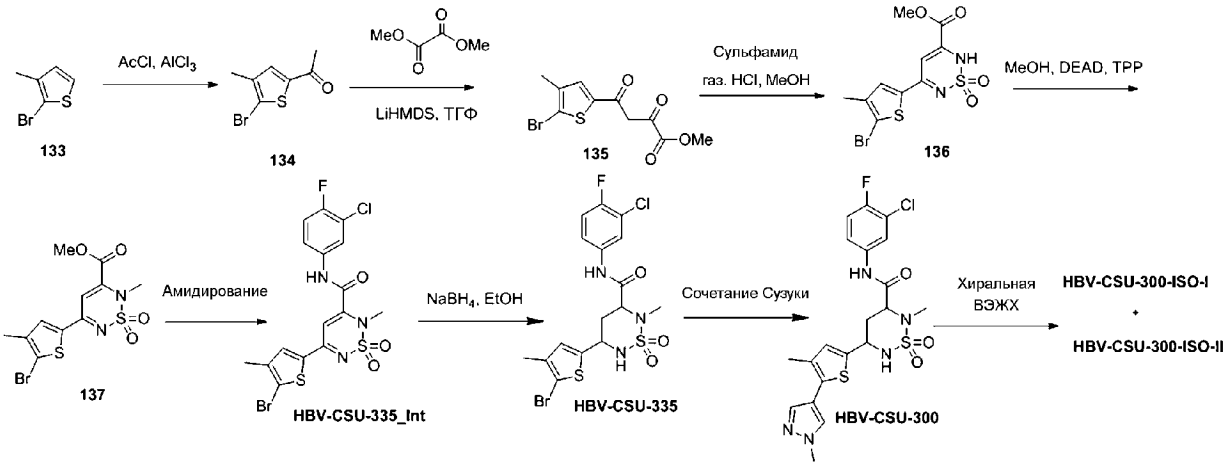
HBV-CSU-327-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании Соединения **132** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

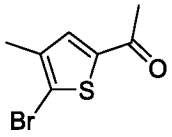
Схема 43:

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–метил–5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–300, HBV–CSU–300–ISO–I и HBV–CSU–300–ISO–I) и 5–(5–бром–4–метилтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–335):

Схема 43:



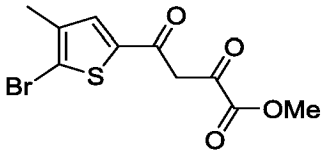
Синтез 1–(5–бром–4–метилтиофен–2–ил)этан–1–она (134):



К перемешиваемому раствору соединения **133** (10 г, 56,49 ммоль) в ДХМ (100 мл)

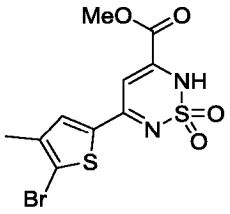
при 0°C добавляли $AlCl_3$ (9,3 г, 70,62 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. К этому раствору добавляли ацетилхлорид (4,85 г, 61,51 ммоль) при такой же температуре и перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C; вливали воду со льдом, подщелачивали нас. раствором $NaHCO_3$ и затем экстрагировали с использованием ДХМ. Объединенные органические слои собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 5% EtOAc/гексана с получением указанного в заголовке соединения **134** (12 г, 97%) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 10% EtOAc/гексан (R_f: 0,4); **ЖХМС Вычислено для C_7H_7BrOS**: 217,94; **Наблюдаемое**: 218,80 $(M)^+$.

Синтез метил–4–(5–бром–4–метилтиофен–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (135):



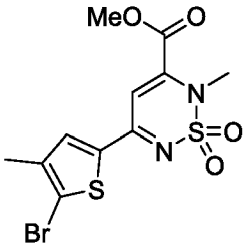
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 15 г (90,09%, масштаб реакции составляет 12 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексан (R_f: 0,1). Неочищенный материал использовали в таком виде в следующей реакции без дополнительного анализа.

Синтез метил–5–(5–бром–4–метилтиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (136):



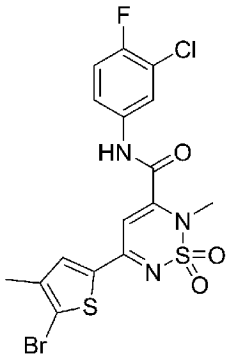
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 13 г соединения **136** (72,22%, масштаб реакции составляет 15 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 50% EtOAc/гексан (R_f: 0,1); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_9BrN_2O_4S_2$**: 363,92; **ЖХМС наблюдаемое**: 366,90 $(M+2)^+$.

Синтез метил–5–(5–бром–4–метилтиофен–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (137):



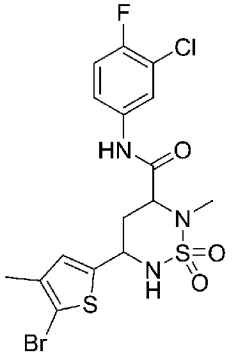
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 10 г соединения **137** (75%, масштаб реакции составляет 13 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_{11}BrN_2O_4S_2$**: 377,93; **ЖХМС наблюдаемое**: 381,25 $(M+2)^+$.

Синтез 5–(5–бром–4–метилтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–335_Int):



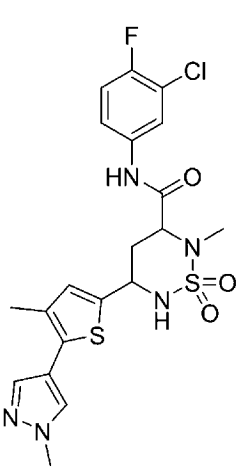
Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **137** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–5–(5–Бром–4–метилтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–335):

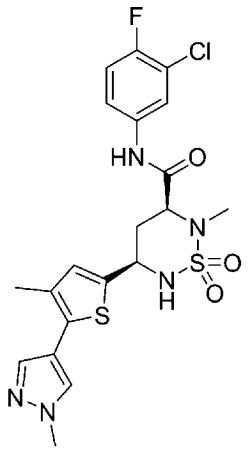


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–335_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

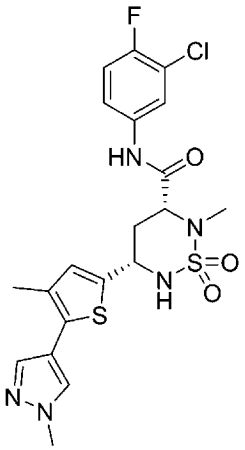
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–метил–5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–300, HBV–CSU–300–ISO–I и HBV–CSU–300–ISO–II):



HBV-CSU-300



HBV-CSU-300-ISO-I



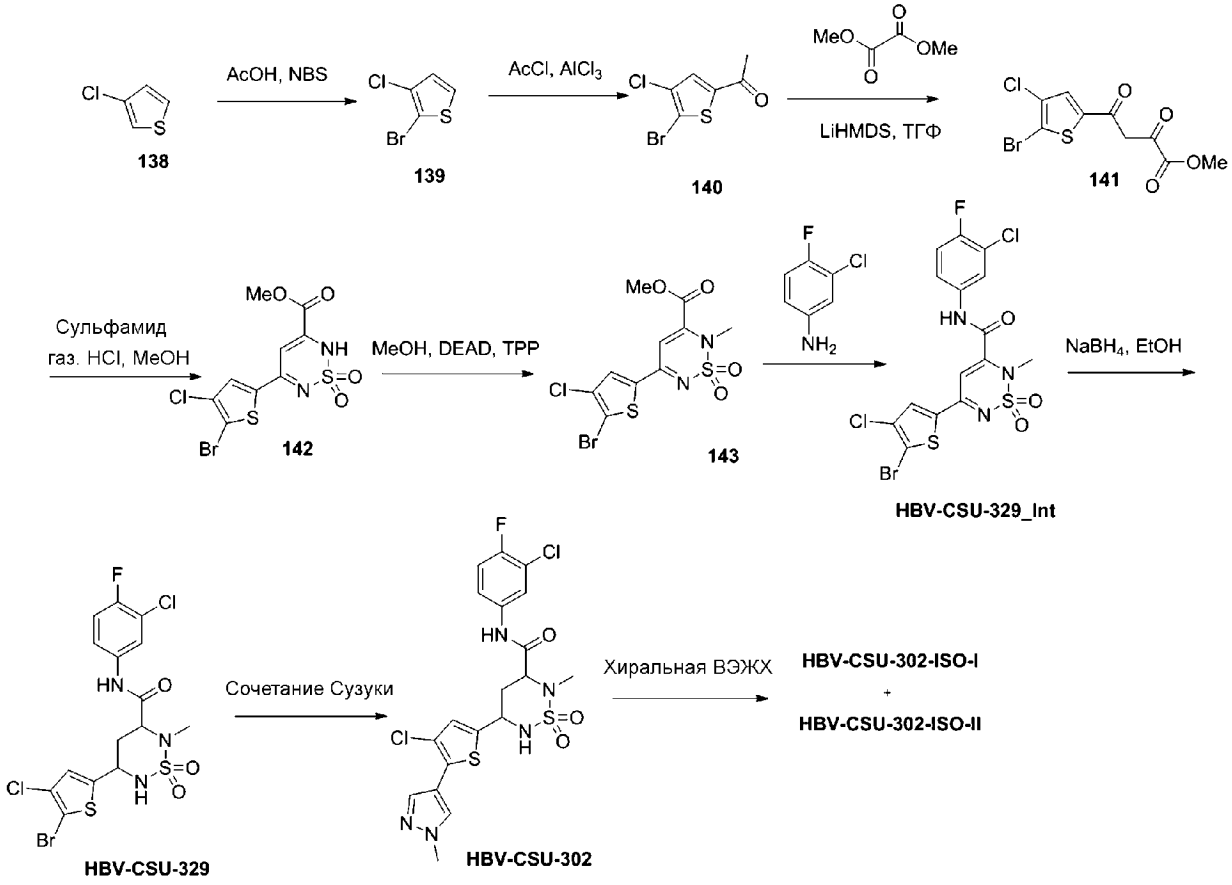
HBV-CSU-300-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–335** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

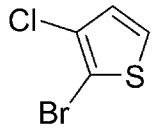
Схема 44:

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(4–хлор–5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–302, HBV–CSU–302–ISO–I и HBV–CSU–302–ISO–II):

Схема 44:

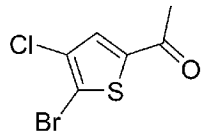


Синтез 2–бром–3–хлортиофена (139):



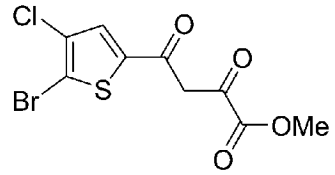
К перемешиваемому раствору соединения **138** (5 г, 42,37 ммоль) в CCl_4 (30 мл) при 0°C по каплям добавляли Br_2 (6,4 г, 40,25 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C; вливали водн. р–р тиосульфата натрия и 50% раствор NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **139** (6 г, 71,94%) в виде бесцветной жидкости и использовали в таком виде в следующей стадии без дополнительной очистки. **ТСХ**: гексан (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,75 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=6,0 Гц, 1H).

Синтез 1–(5–бром–4–хлортиофен–2–ил)этан–1–она (140):



К перемешиваемому раствору соединения **139** (6 г, 30,45 ммоль) в ДХМ (300 мл) при 0°C добавляли $AlCl_3$ (4.41 г, 33,16 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. К этому раствору добавляли ацетилхлорид (2,96 г, 38,07 ммоль) при такой же температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C; вливали воду со льдом; нас. раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали с использованием ДХМ. Объединенные органические слои собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% EtOAc/гексана с получением указанного в заголовке соединения **140** (5,5 г, 75,34%) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 5% EtOAc/гексан (R_f: 0,3) **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,06 (с, 1H), 2,52 (с, 3H). **ЖХМС Вычислено для $C_6H_4BrClOS$**: 237,89; **Наблюдаемое**: 240,85 $(M+2)^+$.

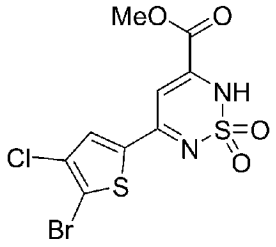
Синтез метил–4–(5–бром–4–хлортиофен–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (141):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 10 г соединения **141** (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 5,5 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1). Неочищенный материал использовали в таком

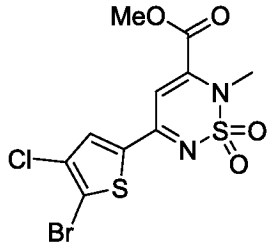
виде в следующей реакции без дополнительного анализа.

Синтез метил–5–(5–бром–4–хлортиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (142):



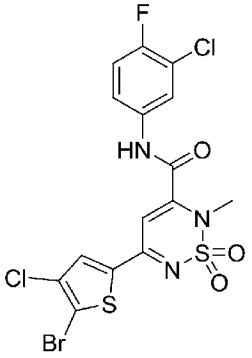
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 7 г соединения **142** (58%, масштаб реакции составляет 10 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексан (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,96 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,81 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_6BrClN_2O_4S_2$**: 383,86; **ЖХМС наблюдаемое**: 386,90 $(M+2)^+$.

Синтез метил–5–(5–бром–4–хлортиофен–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (143):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 9 г соединения **143** (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 7 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,41 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,53 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_8BrClN_2O_4S_2$**: 397,88; **ЖХМС наблюдаемое**: 401,25 $(M+2)^+$.

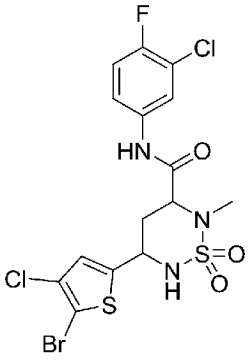
Синтез 5–(5–бром–4–хлортиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–329_Int):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод A**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **143** и

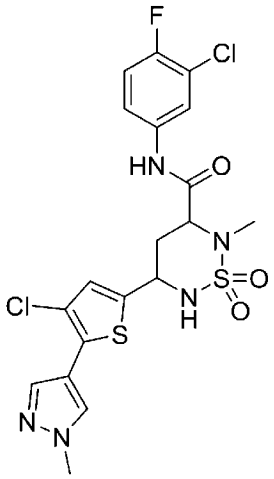
соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–5–(5–Бром–4–хлортиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–329):

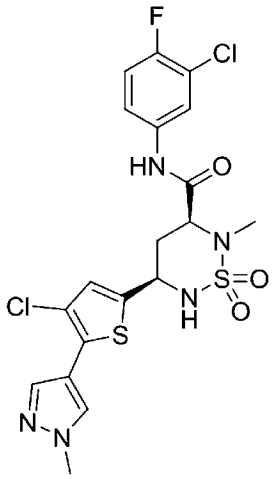


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–329_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

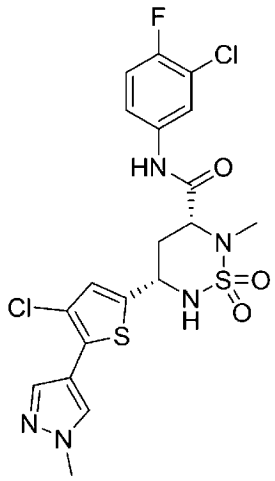
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(4–хлор–5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–302, HBV–CSU–302–ISO–I и HBV–CSU–302–ISO–II):



HBV-CSU-302



HBV-CSU-302-ISO-I



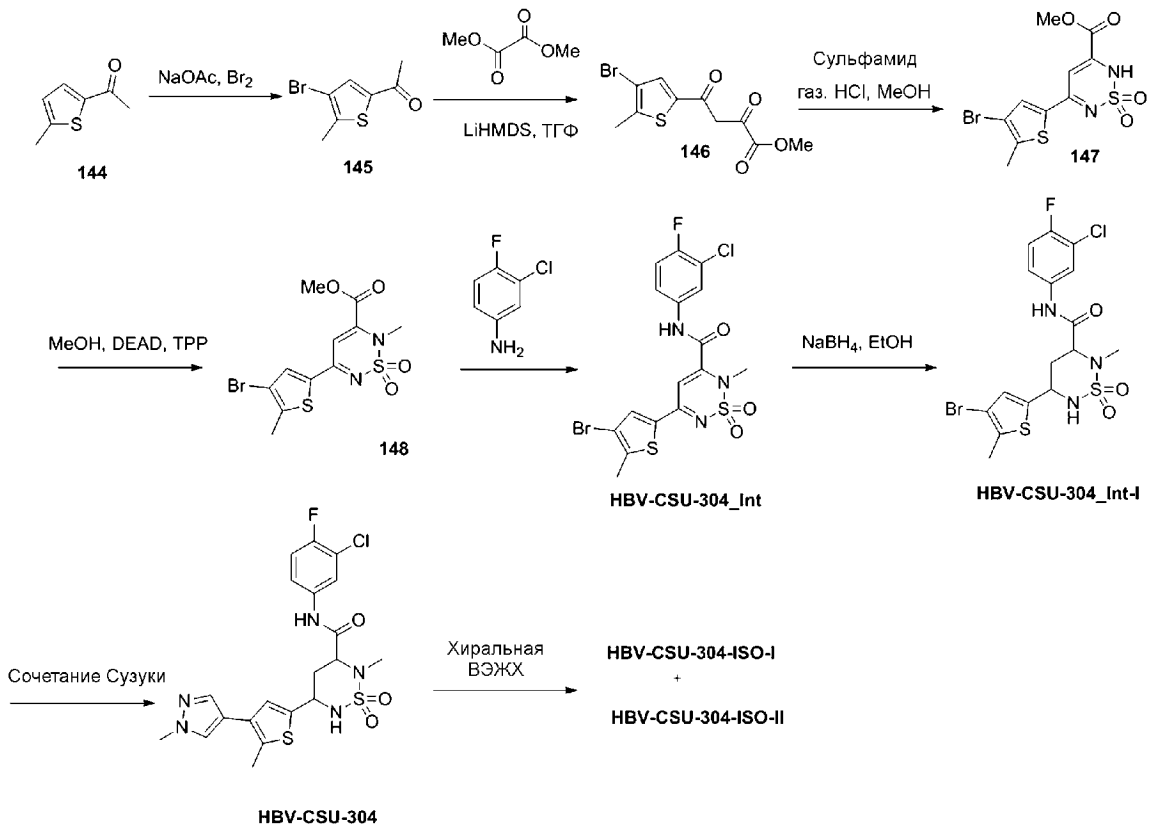
HBV-CSU-302-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–329** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

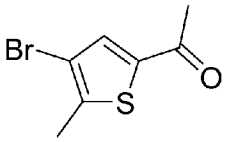
Схема 45:

Синтез цис–3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–фенил–1,3,4–тиадиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–304, HBV–CSU–304–ISO–I и HBV–CSU–304–ISO–II):

Схема 45:

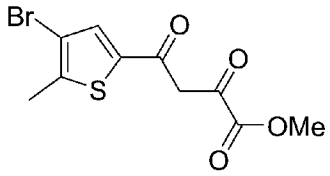


Синтез 1–(4–бром–5–метилтиофен–2–ил)этан–1–она (145):



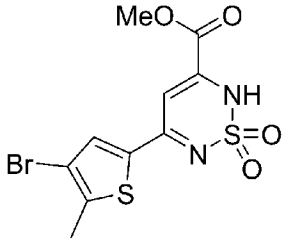
К перемешиваемому раствору соединения **144** (5 г, 35,71 ммоль) и NaOAc (3,22 г, 39,28 ммоль) в воде (300 мл) при 0°C по каплям добавляли Br_2 (5,7 г, 35,71 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C; вливали водн. р–р тиосульфата натрия и экстрагировали с использованием этилацетата. Объединенные органические слои собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **145** (7,5 г, 96,77%) в виде коричневого твердого вещества и использовали в таком виде в следующей стадии без дополнительной очистки. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5); **^{1}Н–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,88 (с, 1Н), 2,46 (с, 3Н), 2,38 (с, 3Н); **ЖХМС Вычислено для C_7H_7BrOS**: 217,94; **Наблюдаемое**: 218,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(4–бром–5–метилтиофен–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (146):



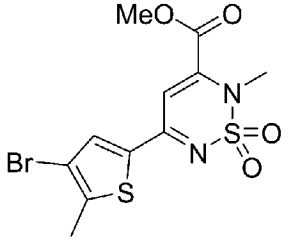
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 6 г соединения **146** (57,30%, масштаб реакции составляет 7,5 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3). Неочищенный материал использовали в таком виде в следующей реакции без дополнительного анализа.

Синтез метил–5–(4–бром–5–метилтиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (147):



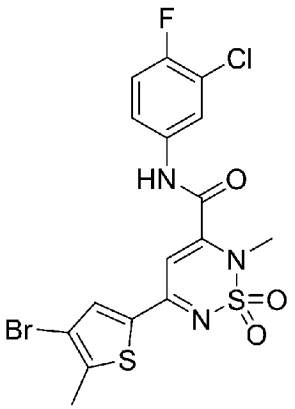
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 8,9 г соединения **147** (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 6 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,2); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: 8,01 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,42 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_9BrN_2O_4S_2$**: 363,92; **ЖХМС наблюдаемое**: 366,95 $(M+2)^+$.

Синтез метил–5–(4–бром–5–метилтиофен–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (148):



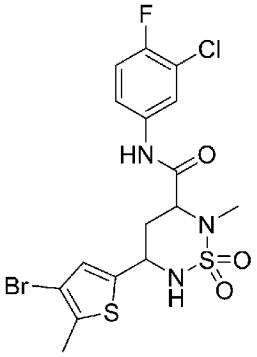
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 7 г соединения **148** (79,54%, масштаб реакции составляет 8,5 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,30 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 2,47 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_{11}BrN_2O_4S_2$**: 377,93; **ЖХМС наблюдаемое**: 380,95 $(M+2)^+$.

Синтез 5–(4–бром–5–метилтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–304_Int):



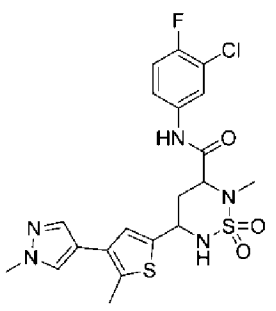
Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод А**), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **148** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез 5–(4–бром–5–метилтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–304_Int–I):

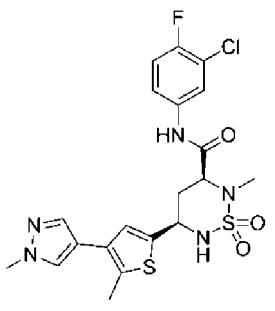


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–304_Int–I** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

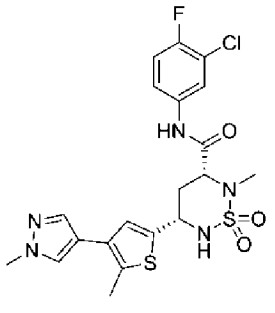
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–метил–4–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–304, HBV–CSU–304–ISO–I и HBV–CSU–304–ISO–II):



HBV-CSU-304



HBV-CSU-304-ISO-I



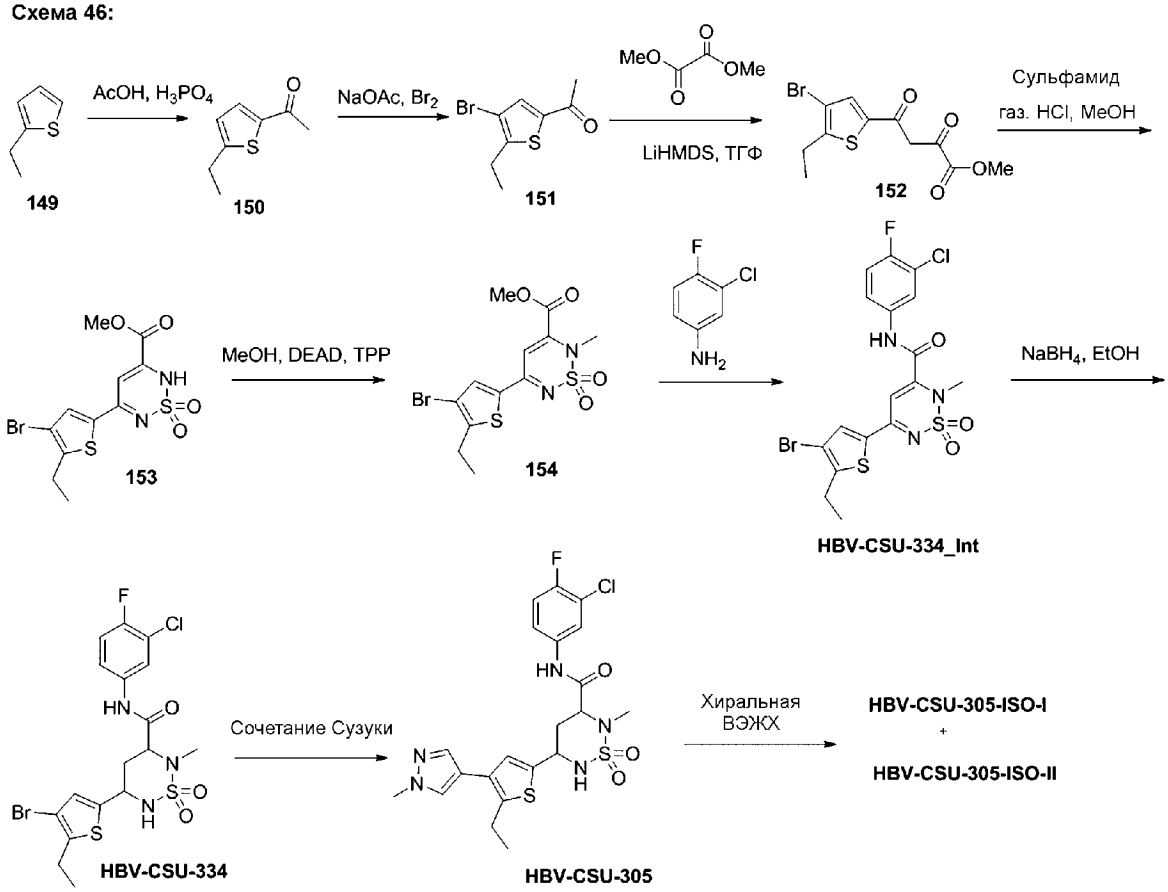
HBV-CSU-304-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–304_Int–I** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

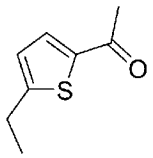
Схема 46:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(5–этил–4–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–305, HBV–CSU–305–ISO–I и HBV–CSU–305–ISO–II) и цис–5–(4–бром–5–этилтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–334):

Схема 46:



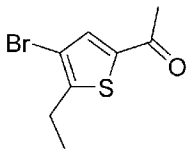
Синтез 1–(5 этилтиофен–2–ил)этан–1–она (150):



К перемешиваемому раствору соединения **149** (10 г, 89,13 ммоль) в уксусном ангидриде (9,27 мл, 98,04 ммоль) в инертной атмосфере порциями добавляли H_3PO_4 (0,464 мл, 8,913 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь медленно вливали в лед и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения **150** (12 г, неочищенный продукт) в виде коричневой жидкости. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5). **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,77 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,88–2,82 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_8H_{10}OS$**: 154,05;

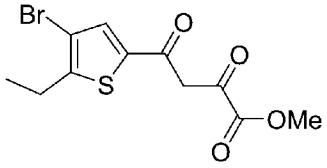
Наблюдаемое: 155 $(M+1)^+$.

Синтез 1–(4–бром–5–метилтиофен–2–ил)этан–1–она (151):



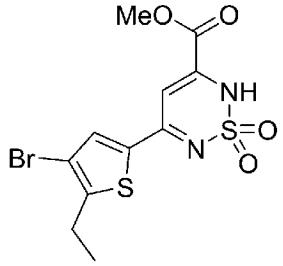
К перемешиваемому раствору соединения **150** (14 г, 90,90 ммоль) и NaOAc (8,20 г, 99,99 ммоль) в воде (100 мл) при 0°C по каплям добавляли Br_2 (4,69 мл, 90,90 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C; вливали водн. р–р тиосульфата натрия и экстрагировали с использованием этилацетата. Объединенные органические слои собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **151** (24 г, неочищенный продукт) в виде коричневого вязкого вещества и использовали в таком виде в следующей стадии без дополнительной очистки. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,6); **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,90 (с, 1H), 2,81–2,73 (м, 5H), 1,21–1,15 (м, 3H); **ЖХМС Вычислено для C_8H_9BrOS**: 231,96; **Наблюдаемое**: 232,90 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(4–бром–5–этилтиофен–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (152):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 12 г соединения **152** (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 24 г) в виде светло–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,2). Неочищенный материал использовали в таком виде в следующей реакции без дополнительного анализа.

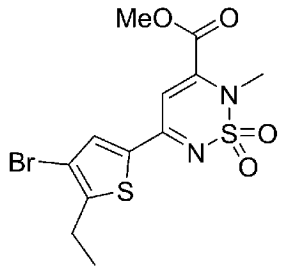
Синтез метил–5–(4–бром–5–этилтиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (153):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 12 г соединения **153** (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 12 г) в виде коричневого вязкого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,2); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: 8,03 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,32 (шс, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,83–2,81 (м, 2H), 1,24 (т,

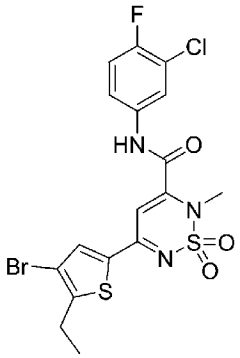
J=7,2 Гц, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_{11}BrN_2O_4S_2$**: 377,93; **ЖХМС наблюдаемое**: 380,90 $(M+2)^+$.

Синтез метил–5–(4–бром–5–этилтиофен–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (154):



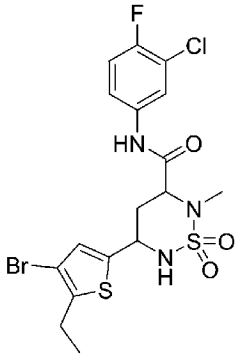
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 7,6 г соединения **154** (61,09%, масштаб реакции составляет 12 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: 8,31 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 2,87–2,81 (м, 2H), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{13}BrN_2O_4S_2$**: 391,95; **ЖХМС наблюдаемое**: 395 $(M+2)^+$.

Синтез 5–(4–бром–5–этилтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–334_Int):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **154** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

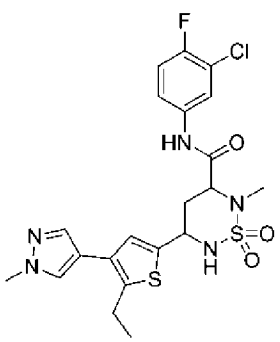
Синтез 5–(4–бром–5–этилтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–334):



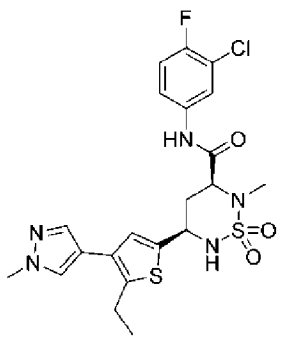
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике,

описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–334_Int–I** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

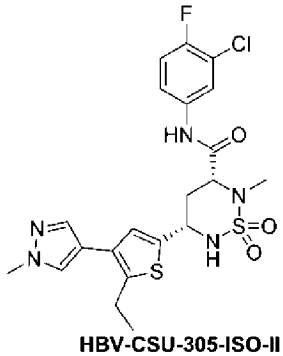
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–5–(5–этил–4–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–305, HBV–CSU–305–ISO–I и HBV–CSU–305–ISO–II):



HBV-CSU-305



HBV-CSU-305-ISO-I



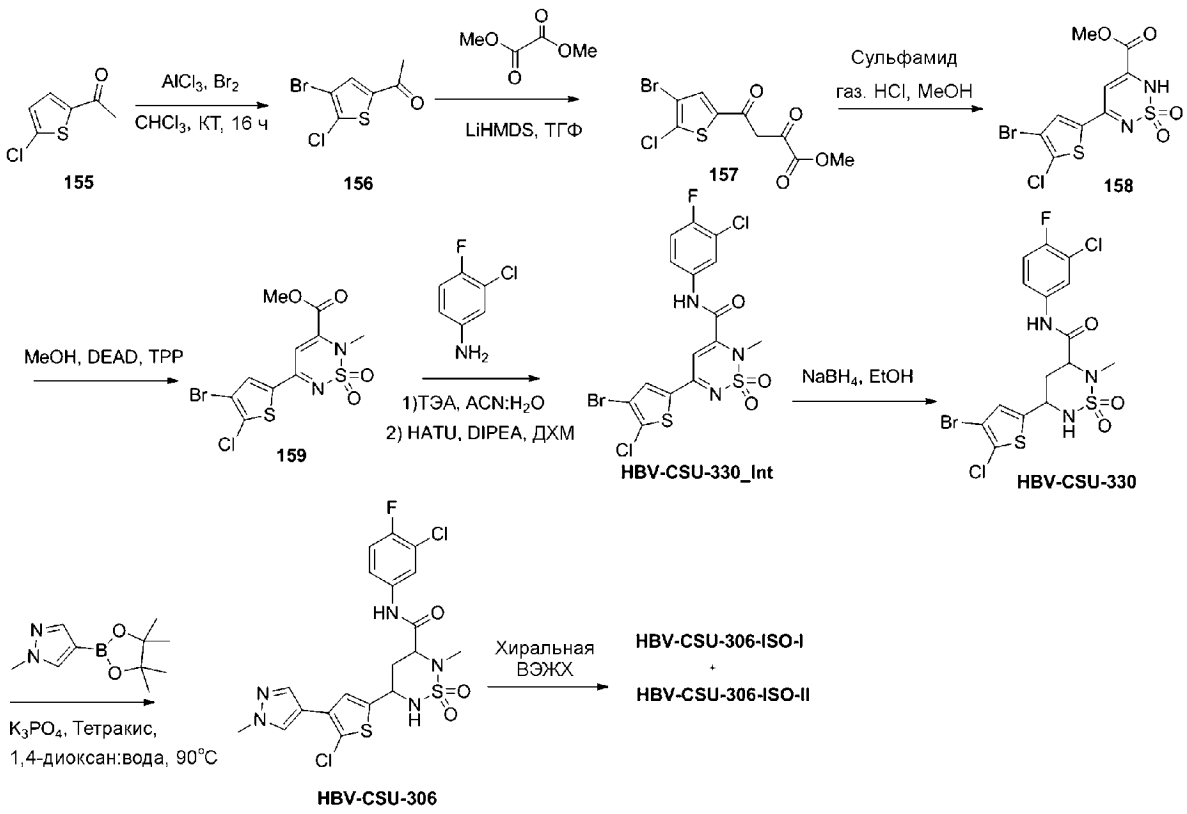
HBV-CSU-305-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–334** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

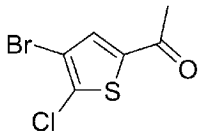
Схема 47:

Синтез 5–(5–хлор–4–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–306, HBV–CSU–306–ISO–I и HBV–CSU–306–ISO–II) и 5–(4–бром–5–хлортиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–330):

Схема 47:

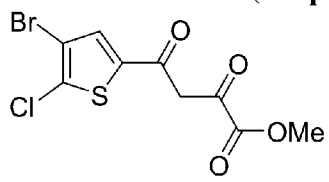


Синтез 1–(4–бром–5–хлортиофен–2–ил)этан–1–она (156):



К перемешиваемому раствору соединения **155** (20 г, 124,51 ммоль) в $CHCl_3$ (300 мл) при 0°C добавляли $AlCl_3$ (48,14 г, 361,07 ммоль) и перемешивали при такой же температуре в течение 10 мин. К этому раствору при 0°C по каплям добавляли Br_2 (7,06 мл, 136,96 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C; вливали водн. р–р тиосульфата натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **156** (25 г, неочищенный продукт) в виде желтой жидкости и использовали в таком виде в следующей стадии без дополнительной очистки. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,6); **^{1}Н–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 7,50 (с, 1Н), 2,51 (с, 3Н).

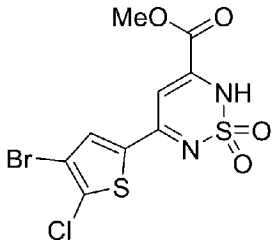
Синтез метил–4–(4–бром–5–хлортиофен–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (157):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода

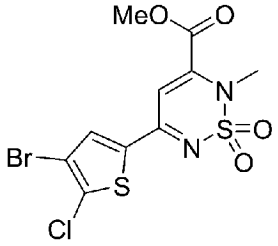
синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 22 г соединения **157** (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 32 г) в виде коричневой жидкости. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3). Неочищенный материал использовали в таком виде в следующей реакции без дополнительного анализа.

Синтез метил–5–(4–бром–5–хлортиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (158):



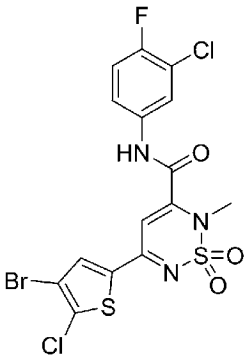
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 20 г соединения **158** (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 22 г) в виде светло–черного твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,2); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,00 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 3,81 (с, 3H).

Синтез метил–5–(4–бром–5–хлортиофен–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (159):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 10 г соединения **159** (96%, масштаб реакции составляет 10 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,46 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,53 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_8BrClN_2O_4S_2$**: 397,88; **ЖХМС наблюдаемое**: 400,90 $(M+2)^+$.

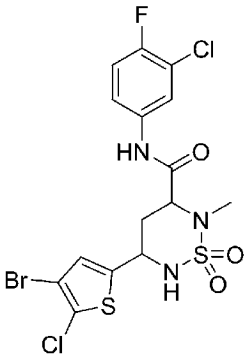
Синтез 5–(4–бром–5–хлортиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–330_Int):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике

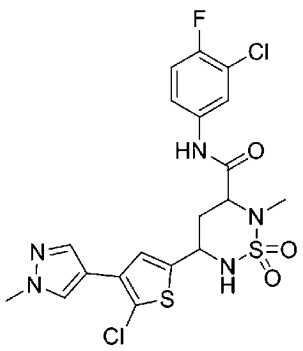
(Метод А), описанной выше для амидирования, при использовании соответствующего **159** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–5–(4–Бром–5–хлортиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–330):

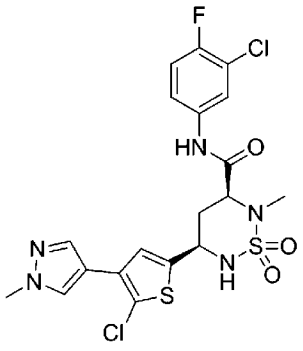


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–330_Int–I** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

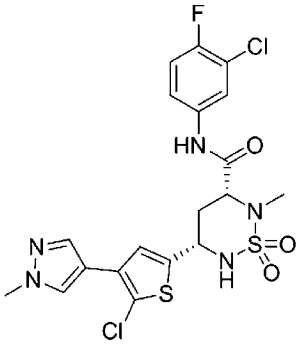
цис–5–(5–Хлор–4–(1–метил–1Н–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–306, HBV–CSU–306–ISO–I и HBV–CSU–306–ISO–II):



HBV-CSU-306



HBV-CSU-306-ISO-I



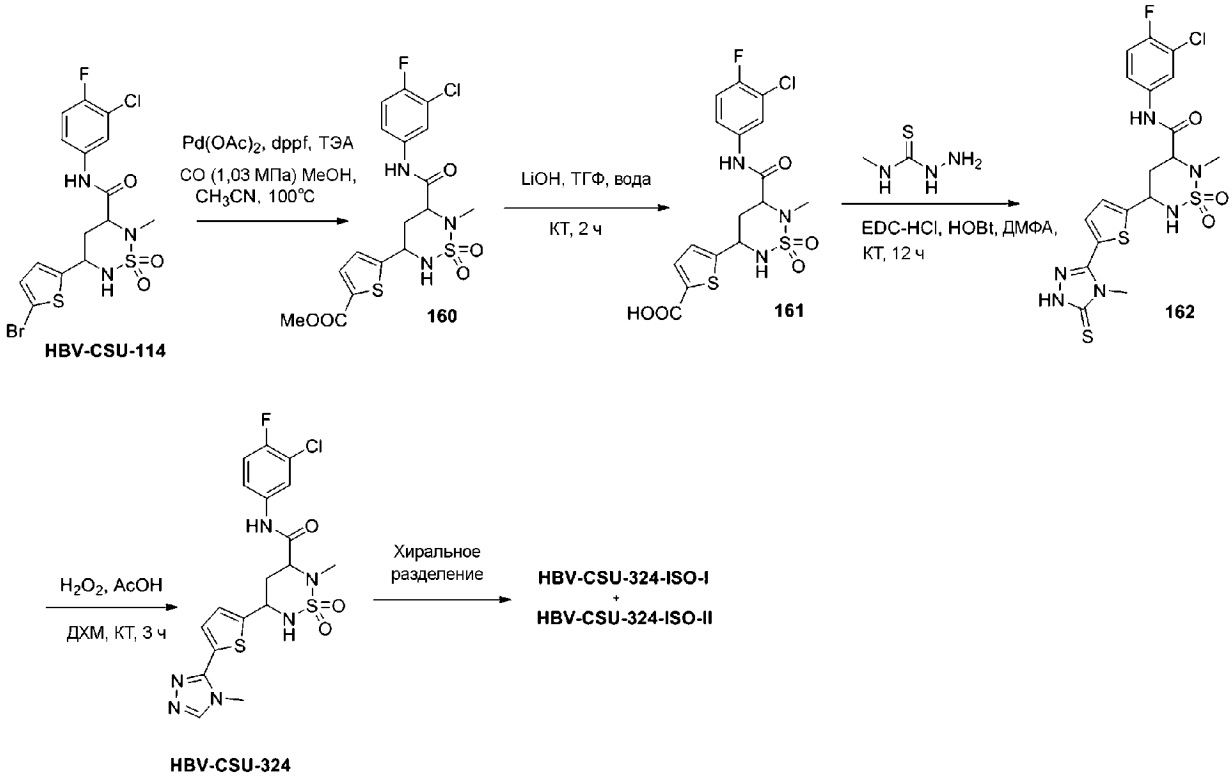
HBV-CSU-306-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–330** и соответствующего бромзамещенного соединения (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

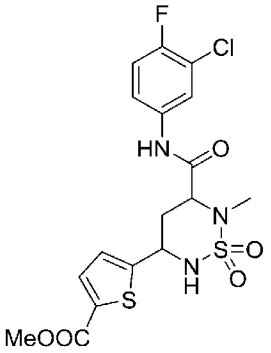
Схема 48:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(4–метил–4Н–1,2,4–триазол–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–324, HBV–CSU–324–ISO–I и HBV–CSU–324–ISO–II):

Схема 48:



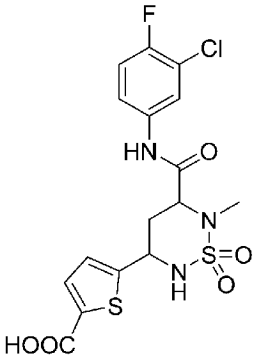
Синтез метил–5–(5–((3–хлор–4–фторфенил)карбамоил)–6–метил–1,1–диоксидо–1,2,6–тиадиазинан–3–ил)тиофен–2–карбоксилата (160):



К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–114** (5 г, 10,33 ммоль) в смеси MeOH:ACN (50 мл:12,5 мл) под атмосферой Ar в автоклаве добавляли ТЭА (3,13 г, 30,99 ммоль) и dppf (0,57 г, 1,03 ммоль) и пропускали Ar в течение 15 мин. К этой смеси добавляли $Pd(OAc)_2$ (0,231 г, 1,03 ммоль) и снова пропускали монооксид углерода и нагревали полученную реакционную смесь в автоклаве при 100°C под давлением 1,03 МПа в течение 6 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали фильтрат в вакууме. Полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали с использованием этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 30% EtOAc/гексана с получением указанного в заголовке соединения **160** (2,5 г, 51,02%) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексан (R_f:

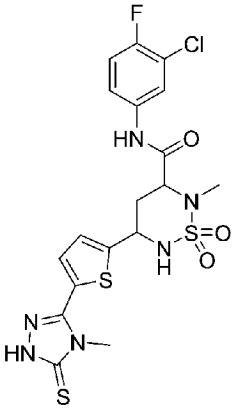
0,3); **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 10,60 (с, 1H), 7,98–7,96 (м, 1H), 7,84–7,81 (м, 1H), 7,71 (д, J=4 Гц, 1H), 7,57–7,53 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J=4 Гц, 1H), 4,88–4,83 (м, 1H), 4,33–4,30 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,30–1,98 (м, 2H), **ЖХМС Вычислено для $C_{17}H_{17}ClFN_3O_5S_2$**: 461,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 462,15 $(M+1)^+$.

Синтез 5–(5–((3–хлор–4–фторфенил)карбамоил)–6–метил–1,1–диоксидо–1,2,6–тиадиазинан–3–ил)тиофен–2–карбоновой кислоты (161):



К перемешиваемому раствору соединения **160** (1 г, 2,10 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли водн. р–р LiOH (0,22 г, 5,26 ммоль, растворeные в 15 мл воды). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и подкисляли 2H HCl до pH~2 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением соединения **161** (0,6 г, 61,8%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 50% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1); **ЖХМС Вычислено для $C_{16}H_{15}ClFN_3O_5S_2$**: 447,01; **ЖХМС наблюдаемое**: 448,05 $(M+1)^+$.

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(4–метила–5–тиоксо–4,5–дигидро–1H–1,2,4–триазол–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (162):

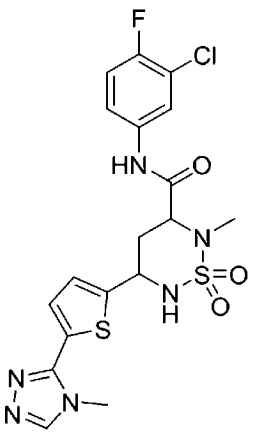


К перемешиваемому раствору соединения **161** (0,6 г, 1,34 ммоль) и N–метилгидразинкарботиоамида (0,155 г, 1,47 ммоль) в ДМФА (15 мл) в инертной атмосфере добавляли EDCI·HCl (38,06 г, 199,26 ммоль) и HOBt (26,9 г, 199,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь

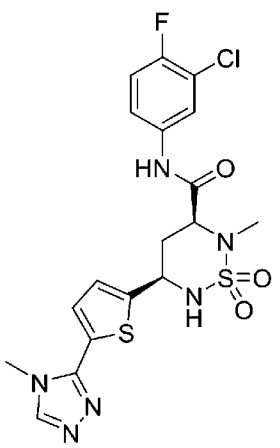
разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 0,71 г неочищенного соединения, которое использовали в следующей стадии. Неочищенное соединение растворяли в 5% растворе NaOH и нагревали до 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C; подкисляли 1H HCl до pH~6 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 50% EtOAc/гексанов с получением соединения **162** (0,21 г, 27%) в виде почти белого твердого вещества. **TCX**: 80% EtOAc/гексаны (R_f: 0,7);

1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц): δ 13,98 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 7,99–7,97 (м, 1H), 7,85–7,83 (м, 1H), 7,64–7,54 (м, 2H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,30–7,29 (м, 1H), 4,90–4,85 (м, 1H), 4,35–4,32 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,33–1,99 (м, 2H), ЖХМС Вычислено для C18H18ClFN6O3S3: 516,03; ЖХМС наблюдаемое: 517,05 $(M+1)^+$.

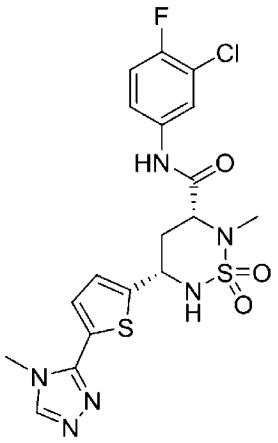
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(4–метила 4–й 1, 2, 4–триазол–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–324, HBV–CSU–324–ISO–I и HBV–CSU–324–ISO–II):



HBV-CSU-324



HBV-CSU-324-ISO-I



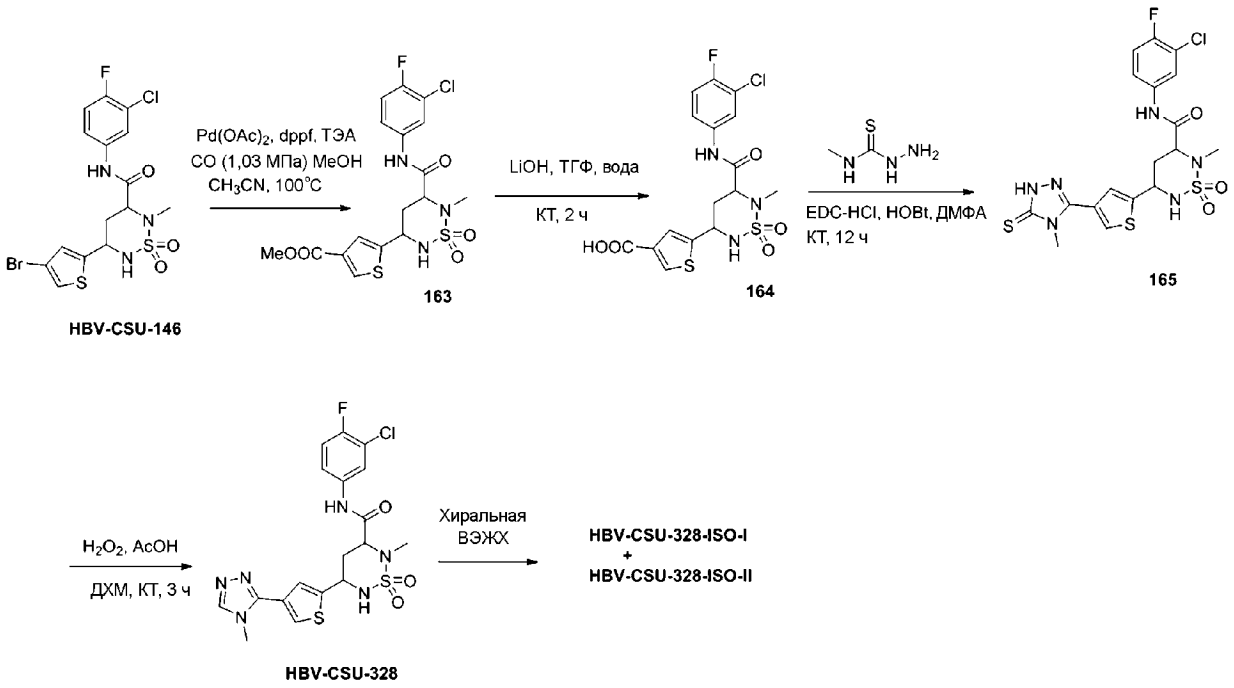
HBV-CSU-324-ISO-II

К перемешиваемому раствору соединения **162** (0,2 г, 0,387 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C добавляли H_2O_2 (0,028 г, 0,85 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь подщелачивали 2H NaOH до pH~10 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 50% EtOAc/гексанов с получением соединения **HBV–CSU–324** (0,11 г, 59%) в виде белого твердого вещества. **TCX**: 80% EtOAc/гексаны (R_f: 0,2); (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

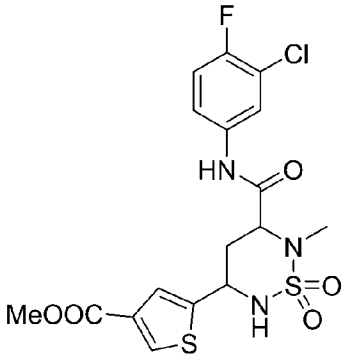
Схема 49:

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(4–метила 4–й 1,2,4–триазол–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–328, HBV–CSU–328–ISO–I и HBV–CSU–328–ISO–II):

Схема 49:



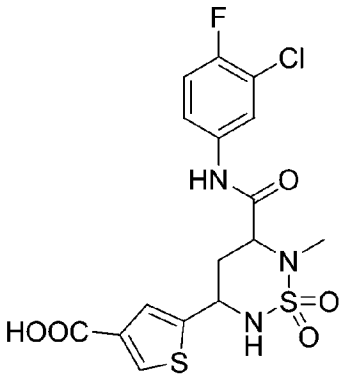
Синтез метил–5–(5–((3–хлор–4–фторфенил)карбамоил)–6–метил–1,1–диоксидо–1,2,6–тиадиазинан–3–ил)тиофен–3–карбоксилата (163):



К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–146** (5 г, 10,33 ммоль) в смеси MeOH:ACN (50 мл:12,5 мл) под атмосферой Ar в автоклаве добавляли ТЭА (3,13 г, 30,99 ммоль) и dppf (0,57 г, 1,03 ммоль) и пропускали Ar в течение 15 мин. К этой смеси добавляли $Pd(OAc)_2$ (0,231 г, 1,03 ммоль) и снова пропускали монооксид углерода и нагревали полученную реакционную смесь в автоклаве при 100°C под давлением 1,03 МПа в течение 6 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали фильтрат в вакууме. Полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали с использованием этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 30% EtOAc/гексана с получением указанного в заголовке соединения

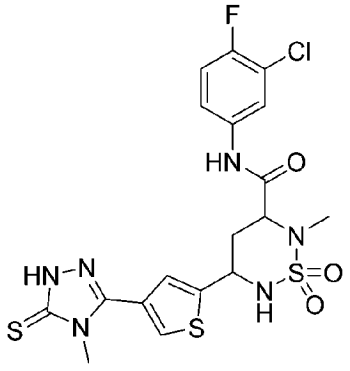
163 (3 г, 63,8%) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексан (R_f: 0,2); **1Н–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 10,57 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 7,97–7,95 (м, 1Н), 7,75–7,72 (м, 1Н), 7,57–7,53 (м, 1Н), 7,46 (с, 1Н), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 4,83–4,77 (м, 1Н), 4,32–4,28 (м, 1Н), 3,78 (с, 3Н), 2,63 (с, 3Н), 2,30–2,27 (м, 1Н), 2,16–1,97 (м, 1Н); **ЖХМС Вычислено для $C_{17}H_{17}ClFN_3O_5S_2$**: 461,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 462 $(M+1)^+$.

Синтез 5–(5–((3–хлор–4–фторфенил)карбамоил)–6–метил–1,1–диоксидо–1,2,6–тиадиазинан–3–ил)тиофен–3–карбоновой кислоты (164):



К перемешиваемому раствору соединения **163** (1 г, 2,16 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли водн. р–р LiOH (0,18 г, 5,4 ммоль, растворeные в 10 мл воды). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и подкисляли 2Н HCl до pH~2 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением соединения **164** (0,9 г, 93,7%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1); **ЖХМС Вычислено для $C_{16}H_{15}ClFN_3O_5S_2$**: 447,01; **ЖХМС наблюдаемое**: 448 $(M+1)^+$.

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(4–метил–5–тиоксо–4,5–дигидро–1Н–1,2,4–триазол–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (165):

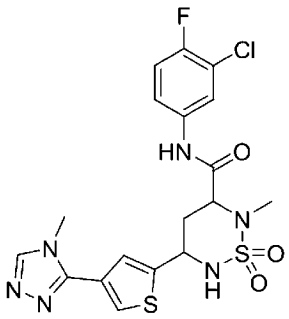


К перемешиваемому раствору соединения **164** (0,9 г, 2,01 ммоль) и N–метилгидразинкарботиоамида (0,22 г, 2,21 ммоль) в ДМФА (10 мл) в инертной атмосфере добавляли EDCI·HCl (0,41 г, 2,21 ммоль) и HOBt (0,28 г, 2,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и

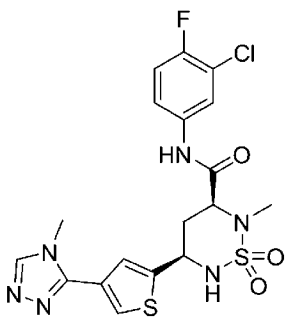
экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое использовали в следующей стадии. Неочищенное соединение растворяли в 5% растворе NaOH и нагревали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C; подкисляли 1H HCl до pH~6 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 20% EtOAc/гексанов с получением соединения **165** (0,2 г, 18,18%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 70% EtOAc/гексаны (R_f: 0,7);

ЖХМС Вычислено для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_3$: 516,03; **ЖХМС наблюдаемое**: 517 $(M+1)^+$.

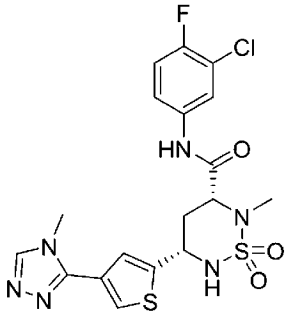
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(4–(4–метил–4H–1,2,4–триазол–3–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–328, HBV–CSU–328–ISO–I и HBV–CSU–328–ISO–II):



HBV-CSU-328



HBV-CSU-328-ISO-I



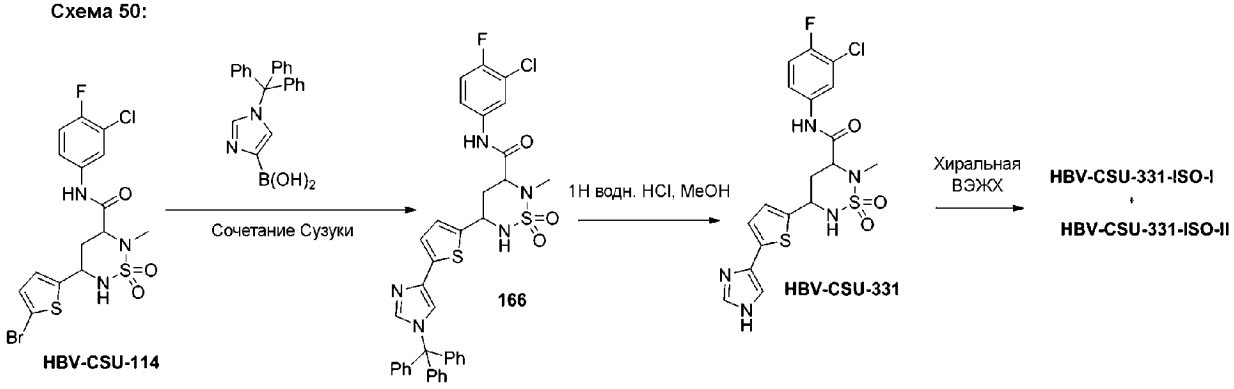
HBV-CSU-328-ISO-II

К перемешиваемому раствору соединения **165** (0,2 г, 0,387 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли H_2O_2 (0,029 г, 0,85 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь подщелачивали 2H NaOH до pH~10 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 50% EtOAc/гексанов с получением соединения **HBV–CSU–328** (0,1 г, 53,9%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1); (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

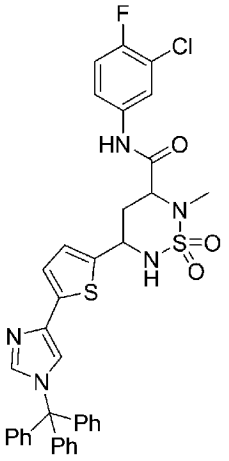
Схема 50:

Синтез 5–(5–(1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–331–ISO–I и HBV–CSU–331–ISO–II):

Схема 50:

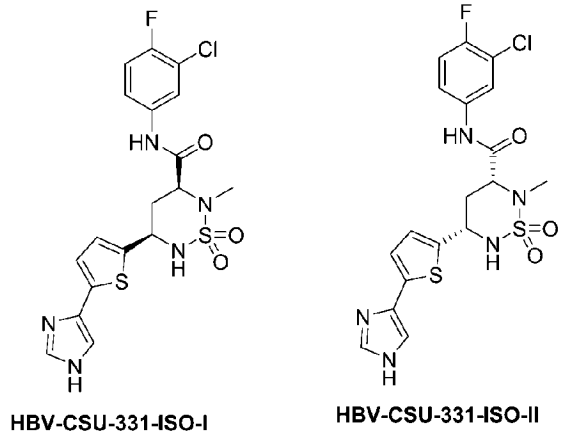


Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–тритил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (166):



Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–114** и (1–тритил–1H–имидазол–4–ил)бороновой кислоты с получением соединения **166** (0,75 г, 34,69%). **ТСХ**: 50% EtOAc/гексан (R_f: 0,3); Новое пятно выделяли после очистки на колонке и использовали в таком виде в следующей реакции без анализа.

Синтез цис–5–(5–(1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–331–ISO–I и HBV–CSU–331–ISO–II):



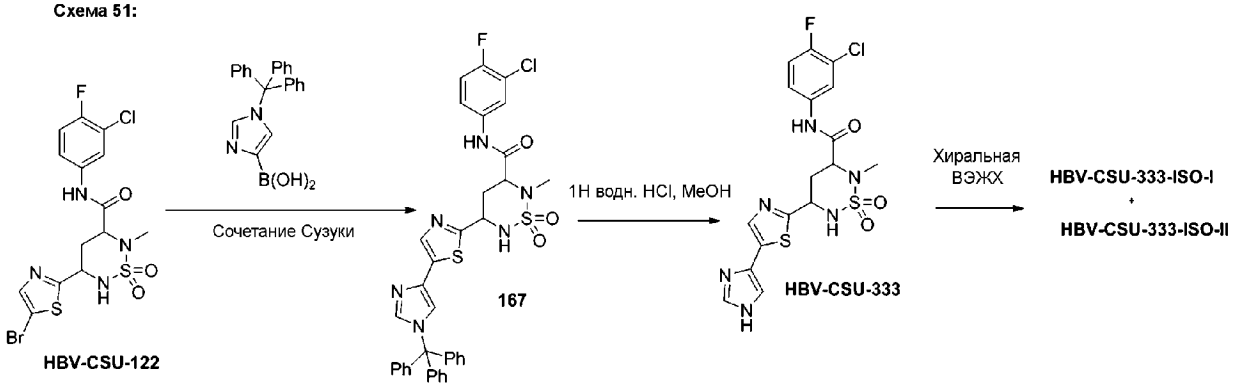
К перемешиваемому раствору соединения **166** (0,6 г, 0,842 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 1H HCl (10 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакцию

контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду со льдом; подщелачивали 10% раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **HBV–CSU–331 (0,1 г, 25,64%).**

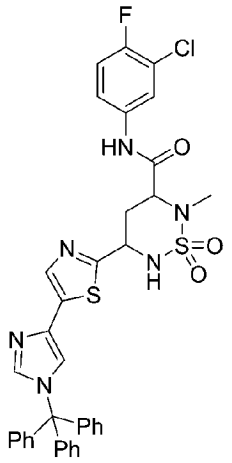
(См. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 51:

Синтез цис–5–(5–(1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–333–ISO–I и HBV–CSU–333–ISO–II):



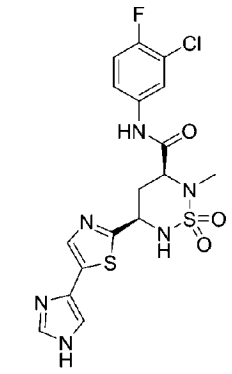
Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–тритил–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (167):



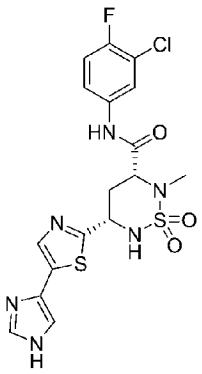
К смеси соединения **HBV–CSU–122** (1 г, 2,06 ммоль) и (1–тритил–1H–имидазол–4–ил)бороновой кислоты (1,4 г, 4,12 ммоль) в смеси ТГФ:H_2O (10 мл:2 мл) добавляли $NaHCO_3$ (0,51 г, 6,18 ммоль), пропускали Ar в течение 15 мин, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0,15 г, 0,206 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 1H HCl, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения

167 (0,75 г, 54%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,2); Новое пятно выделяли после очистки на колонке и использовали в таком виде в следующей реакции без анализа.

Синтез 5–(5–(1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–333–ISO–I и HBV–CSU–333–ISO–II):



HBV-CSU-333-ISO-I



HBV-CSU-333-ISO-II

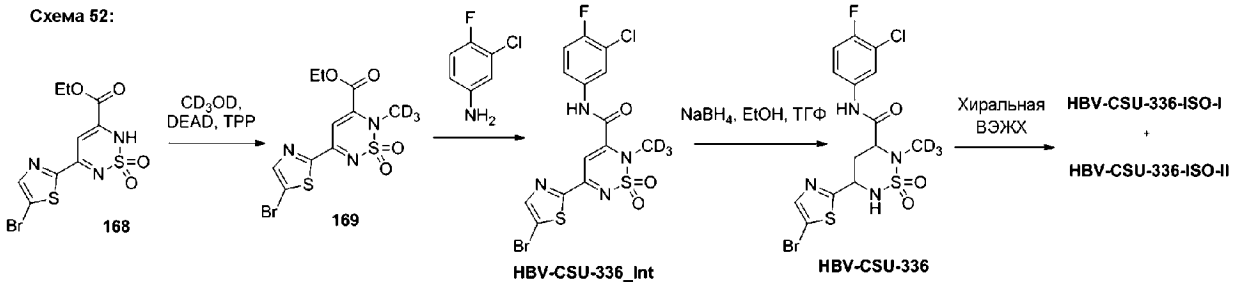
К перемешиваемому раствору соединения **167** (0,75 г, 1,05 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C добавляли 1H HCl (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой; подщелачивали нас. р–ром $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением требуемого соединения.

(см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

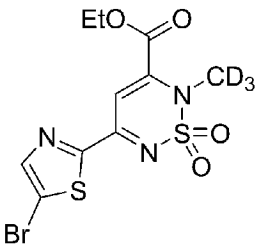
Схема 52:

Синтез цис–5–(5–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–336, HBV–CSU–336–ISO–I и HBV–CSU–336–ISO–II):

Схема 52:

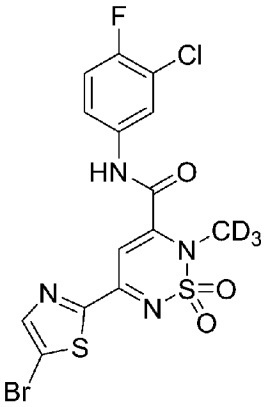


Синтез этил–5–(5–бромтиазол–2–ил)–2–(метил–d_3)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (169):



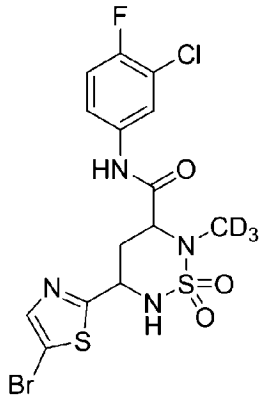
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 4,82 г Соединения **169** (71%, масштаб реакции составляет 6,45 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 50% EtOAc/гексаны (R_f: 0,6); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_7D_3BrN_3O_4S_2$**: 381,95; **ЖХМС наблюдаемое**: 385 $(M+2)^+$.

Синтез 5–(5–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–336_Int):

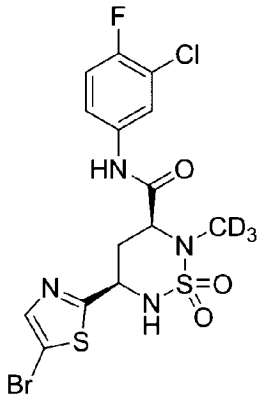


Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **169** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

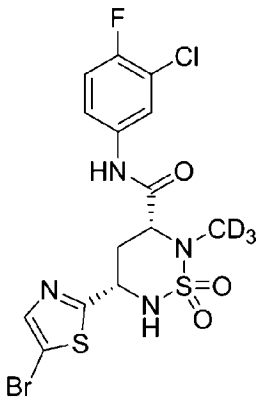
Синтез 5–(5–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–336, HBV–CSU–336–ISO–I и HBV–CSU–336–ISO–II):



HBV-CSU-336



HBV-CSU-336-ISO-I



HBV-CSU-336-ISO-II

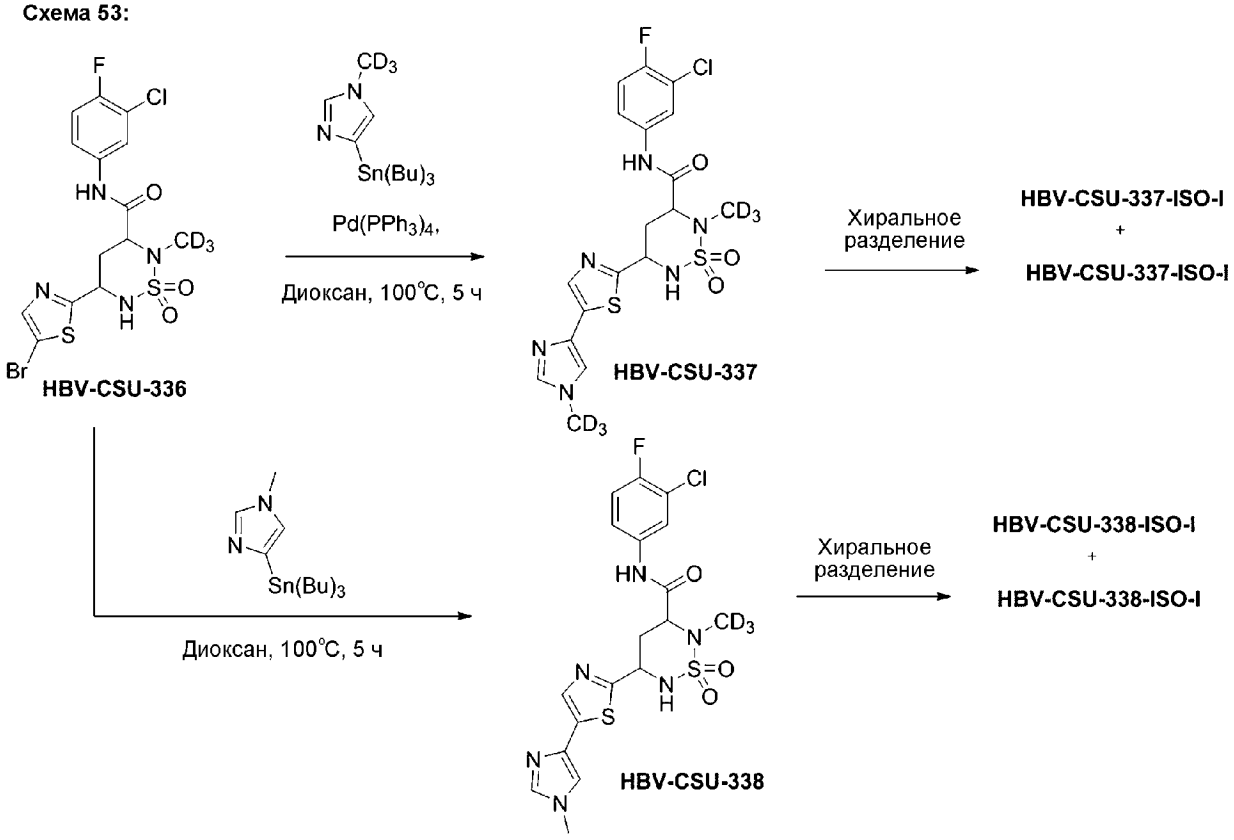
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–**

336_Int (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

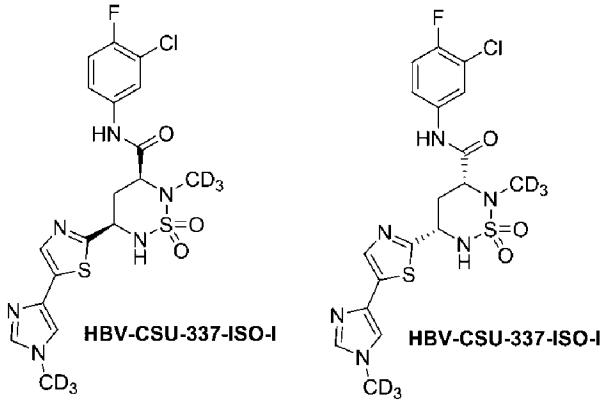
Схема 53:

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–(метил–d_3)–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–337–ISO–I и HBV–CSU–337–ISO–II) и N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–338–ISO–I и HBV–CSU–338–ISO–II):

Схема 53:



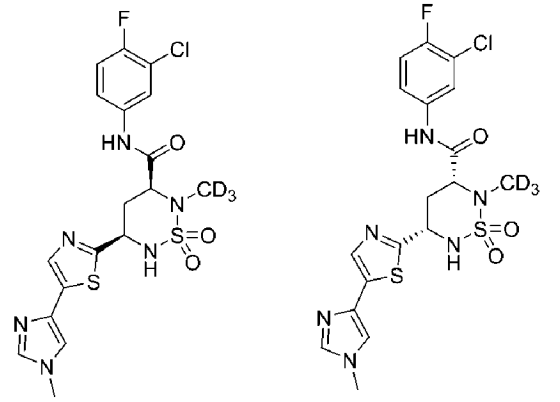
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–(метил–d_3)–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–337–ISO–I и HBV–CSU–337–ISO–II):



Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–336** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими

данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–338–ISO–I и HBV–CSU–338–ISO–II)

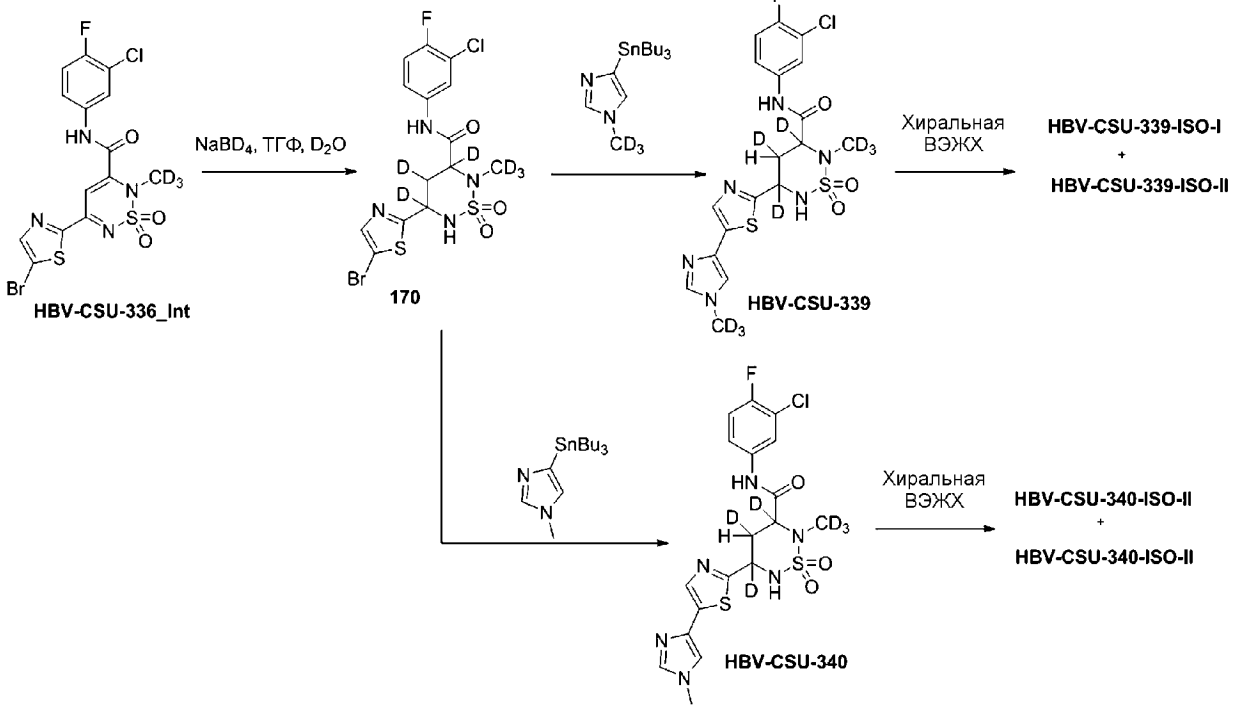


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–336** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

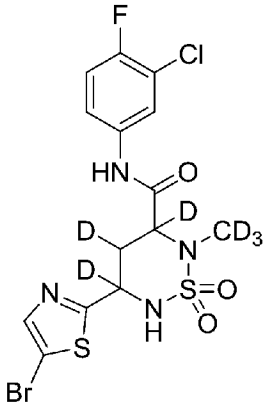
Схема 54:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–(метил–d_3)–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксида и цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–340–ISO–I и HBV–CSU–340–ISO–II):

Схема 54:

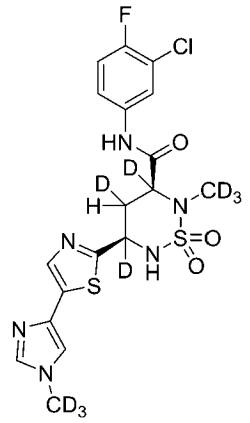


Синтез 5–(5–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксида (170):

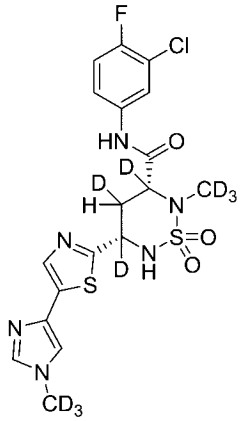


К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–336_Int** (1 г, 2,07 ммоль) в смеси ТГФ:D_2O (1:1, 10 мл) при 0°C под атмосферой Ar добавляли $NaBD_4$ (0,173 г, 4,14 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 5% MeOH/ДХМ с получением соединения **170** (0,9 г, 88,75%) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,2); **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 10,59 (с, 1H), 7,98–7,93 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,58–7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,12 (с, 1H), **ЖХМС Вычислено для $C_{14}H_7D_6BrClFN_4O_3S_2$**: 487,97; **ЖХМС наблюдаемое**: 491,1 $(M+1)^+$.

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–(метил–d_3)–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–339–ISO–I и HBV–CSU–339–ISO–II):



HBV-CSU-339-ISO-I

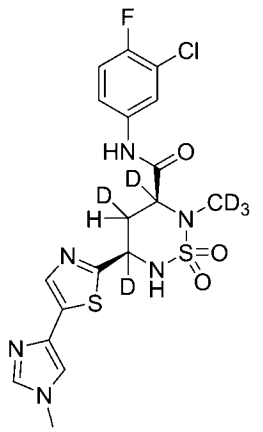


HBV-CSU-339-ISO-II

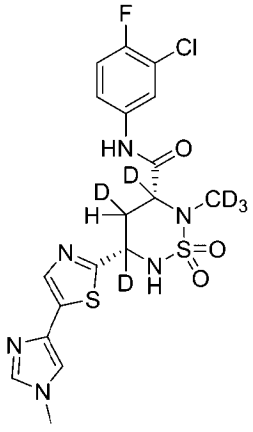
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании Соединения **170** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–

ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–340–ISO–I и HBV–CSU–340–ISO–II):



HBV-CSU-340-ISO-I



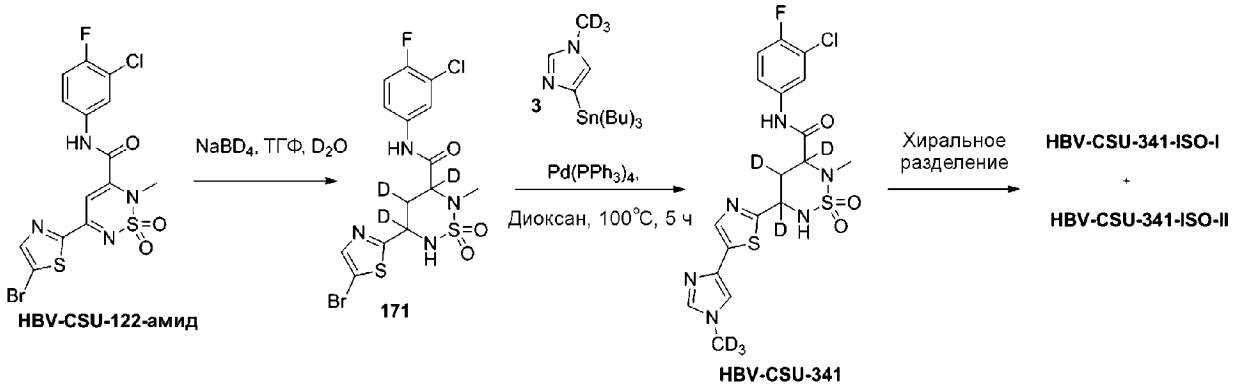
HBV-CSU-340-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании Соединения **170** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

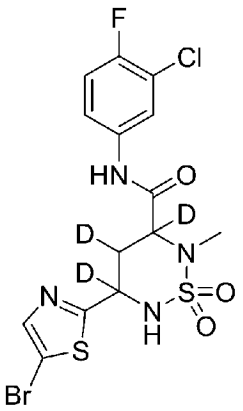
Схема 55:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–(метил–d_3)–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–341–ISO–I и HBV–CSU–341–ISO–II):

Схема 55:

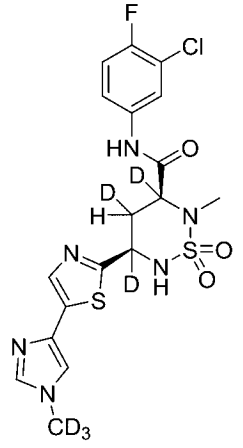


цис–5–(5–Бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксид (171):

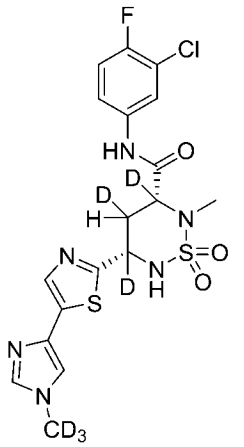


К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–122–амида** (1,2 г, 2,5 ммоль) в смеси ТГФ:D_2O (1:1, 10 мл) при 0°C под атмосферой Ar добавляли $NaBD_4$ (0,209 г, 5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 100% EtOAc/гексанов с получением соединения **171** (1,1 г, 90,9%) в виде светло–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 40% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5); **1H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 10,58 (с, 1H), 7,97–7,94 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,57–7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,12 (с, 1H); **ЖХМС Вычислено для $C_{14}H_{10}D_3BrClFN_4O_3S_2$**: 484,95; **ЖХМС наблюдаемое**: 488 $(M+2)^+$.

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–(метил–d_3)–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–341–ISO–I и HBV–CSU–341–ISO–II):



HBV-CSU-341-ISO-I



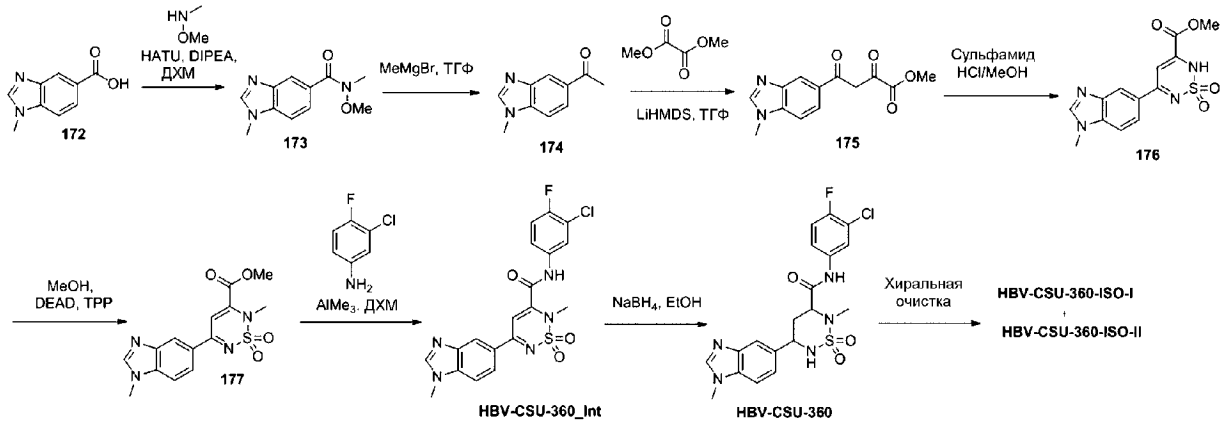
HBV-CSU-341-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании Соединения **171** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

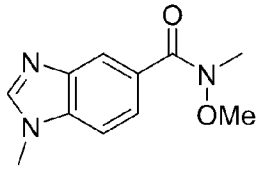
Схема 56:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(1–метил–1H–бензо[d]имидазол–5–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–360, HBV–CSU–360–ISO–I и HBV–CSU–360–ISO–II):

Схема 56:

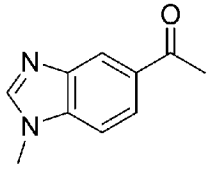


Синтез N–метокси–N,1–диметил–1H–бензо[d]имидазол–5–карбоксамида (173):



К перемешиваемому раствору кислотного соединения **172** (6,7 г, 38,06 ммоль) и N, O–диметилгидроксиламина (5,57 г, 57,09 ммоль) в ДХМ (70 мл) при 0°C добавляли DIPEA (13,53 мл, 76,13 ммоль), перемешивали в течение 15 мин, после чего добавляли HATU (21,69 г, 57,09 ммоль) и снова перемешивали в течение 15 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 2% MeOH/ДХМ с получением указанного в заголовке соединения **173** (8,1 г, 98,78%) в виде коричневой жидкости. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,3). **^{1}H ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_{13}N_3O_2$**: 219,10; **ЖХМС наблюдаемое**: 219,95 $(M+1)^+$.

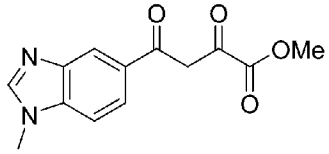
Синтез 1–(1–метил–1H–бензо[d]имидазол–5–ил)этан–1–она (174):



К перемешиваемому раствору соединения **173** (8,1 г, 36,95 ммоль) в безводном ТГФ (80 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли метилмагнийбромид (24,77 мл, 73,97 ммоль, 3 М р–р в диэтиловом эфире) в течение 15 мин при 0°C, после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали

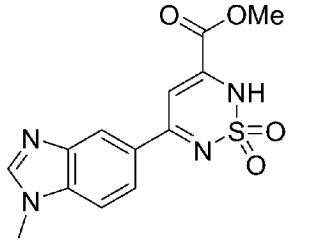
и выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 2% MeOH/ДХМ с получением указанного в заголовке соединения **174** (5,65 г, 87,59%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,4); **^{1}Н–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 8,34–8,32 (м, 2Н), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 3,87 (с, 3Н), 2,64 (с, 3Н); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_{10}N_2O$**: 174,08; **Наблюдаемое**: 175,10 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(1–метил–1Н–бензо[d]имидазол–5–ил)–2,4–диоксобутаноата (175):



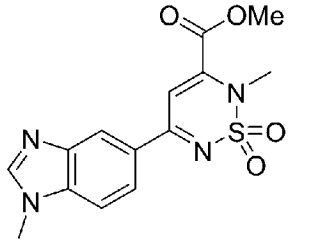
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 3,8 г Соединения **175** (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 5 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 80% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{12}N_2O_4$**: 260,08; **Наблюдаемое**: 261 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(1–метил–1Н–бензо[d]имидазол–5–ил)–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (176):



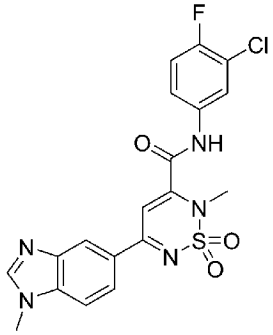
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 2 г Соединения **176** (42,82%, масштаб реакции составляет 3,8 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1; **ЖХМС наблюдаемое для $C_{13}H_{12}N_4O_4S$**: 320,06 $(M+1)^+$. **Наблюдаемое**: 320,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2–метил–5–(1–метил–1Н–бензо[d]имидазол–5–ил)–2Н–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (177):



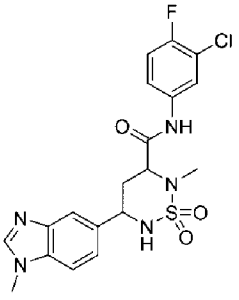
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода В для алкилирования, описанного выше, с получением 1,3 г Соединения **177** (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 1,8 г); **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,2); **ЖХМС Вычислено для $C_{14}H_{14}N_4O_4S$**: 334,07; **ЖХМС наблюдаемое**: 335 $(M+1)^+$.

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(1–метил–1H–бензо[d]имидазол–5–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–360_Int):

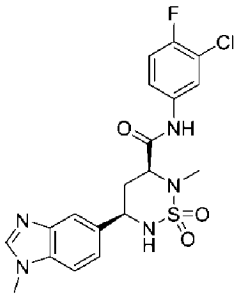


Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод A**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **177** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

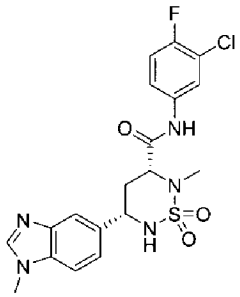
Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(1–метил–1H–бензо[d]имидазол–5–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–360, HBV–CSU–360–ISO–I и HBV–CSU–360–ISO–II):



HBV-CSU-360



HBV-CSU-360-ISO-I



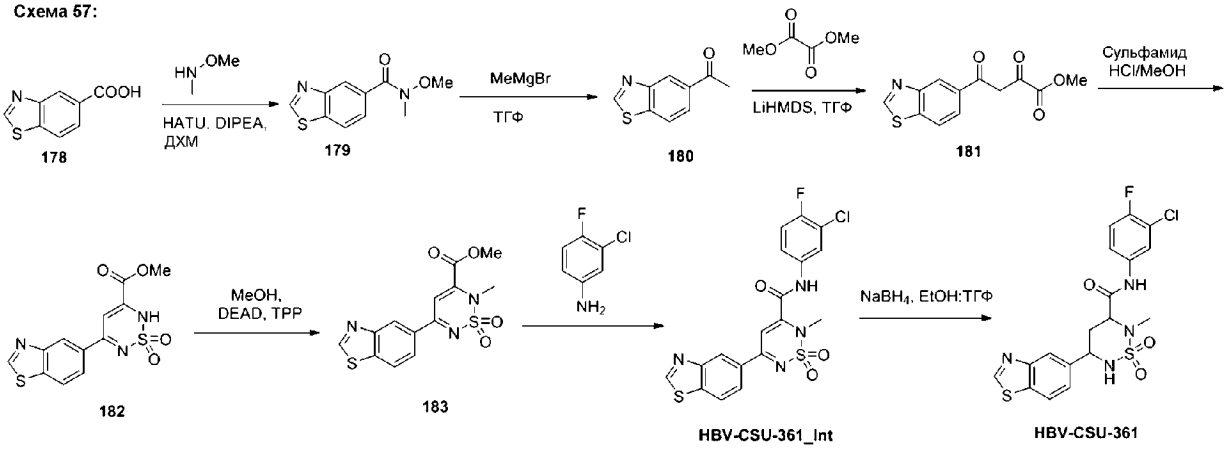
HBV-CSU-360-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–360_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

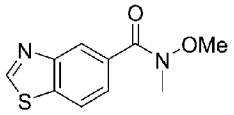
Схема 57:

Синтез цис–5–(бензо[d]тиазол–5–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–361):

Схема 57:

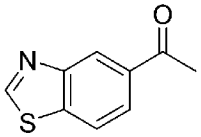


Синтез N–метокси–N–метилбензо[d]тиазол–5–карбоксамида (179):



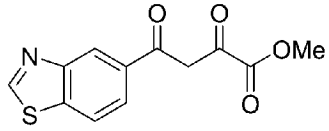
К перемешиваемому раствору соединения **178** (4 г, 22,32 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°C добавляли DIPEA (7,77 мл, 44,64 ммоль) и HATU (12,72 г, 33,48 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. К этому раствору добавляли гидрохлорид N, O–диметилгидроксиламина (3,26 г, 33,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 50% EtOAc/гексана с получением указанного в заголовке соединения **179** (3,7 г, 60,48%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 60% EtOAc/гексан (R_f: 0,3). **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_{10}N_2O_2S$**: 222,05; **ЖХМС наблюдаемое**: 222,95 $(M+1)^+$.

Синтез 1–(бензо[d]тиазол–5–ил)этан–1–она (180):



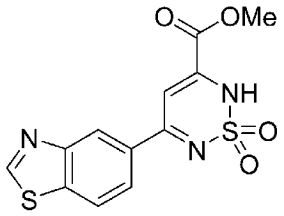
К перемешиваемому раствору соединения **179** (3.7 г, 16,6 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли метилмагнийбромид (11,09 мл, 33,3 ммоль, 3 М р–р в диэтиловом эфире) в течение 15 мин при 0°C, после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **180** (2,4 г, 81,35%) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексан (R_f: 0,4). **ЖХМС Вычислено для C_9H_7NOS**: 177,02; **Наблюдаемое**: 177,90 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(бензо[d]тиазол–5–ил)–2,4–диоксобутаноата (181):



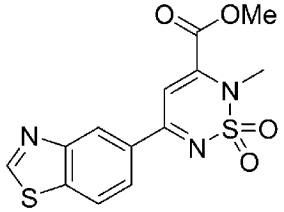
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 3 г Соединения **181** (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 2,3 г); **ТСХ**: 30% EtOAc/гексан (R_f: 0,1); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9NO_4S$**: 263,03; **Наблюдаемое**: 263,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(бензо[d]тиазол–5–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (182):



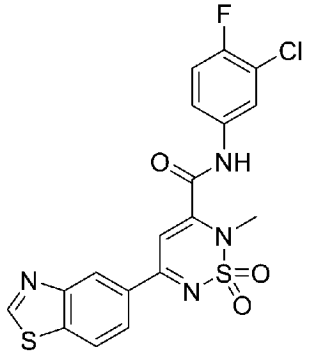
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для циклизации, описанного выше, с получением 0,5 г Соединения **182** (13,57%, масштаб реакции составляет 3 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,2); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 9,49 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 3,86 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9N_3O_4S_2$**: 323,00; **ЖХМС наблюдаемое**: 323,9 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(бензо[d]тиазол–5–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (183):



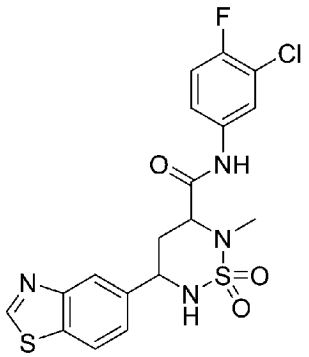
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 0,3 г Соединения **183** (58%, масштаб реакции составляет 0,5 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексан (R_f: 0,1); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$**: 337,02; **ЖХМС наблюдаемое**: 338 $(M+1)^+$.

Синтез 5–(бензо[d]тиазол–5–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–361_Int):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **183** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез цис–5–(бензо[d]тиазол–5–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–361):

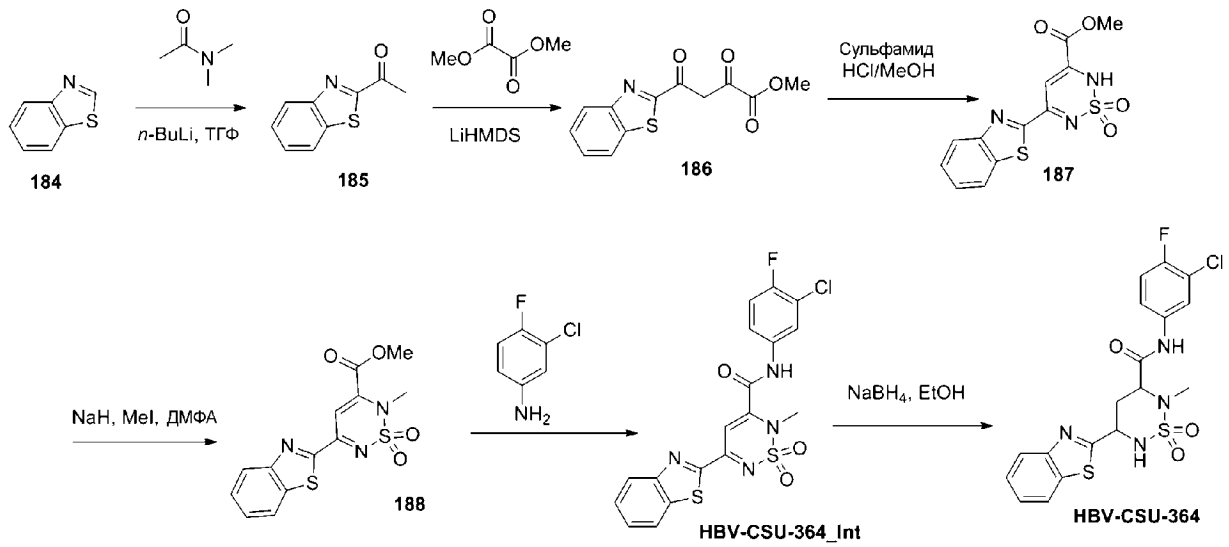


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–361_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

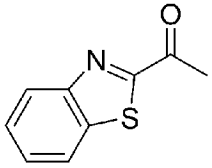
Схема 58:

Синтез цис–5–(бензо[d]тиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–364):

Схема 58:



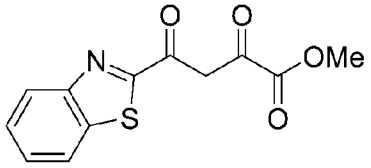
Синтез 1–(бензо[d]тиазол–2–ил)этан–1–она (185):



К перемешиваемому раствору соединения **184** (10 г, 74.07 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли н–бутиллитий (32,5 мл, 81,48 ммоль, 2,5 М в гексане) в течение 15 мин при –78°С и затем перемешивали в течение 1 ч. К этой смеси при –78°С добавляли N, N–диметилацетамид (6,44 г, 74,07 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли конц. HCl (15 мл) при 0°С и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в

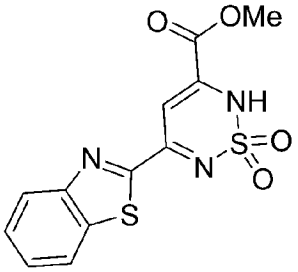
вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 4% EtOAc/гексанов с получением соединения **185** (3.1 г, 23,64%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 10% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,26–8,23 (м, 2H), 7,69–7,61 (м, 2H), 2,76 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для C_9H_7NOS**: 177,02; **Наблюдаемое**: 178 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(бензо[d]тиазол–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (186):



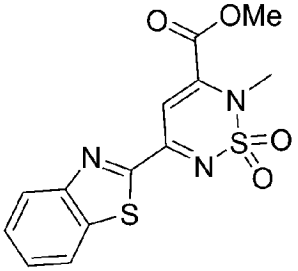
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 2,7 г Соединения **186** (неочищенный продукт, масштаб реакции составляет 3 г); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9NO_4S$**: 263,03; **Наблюдаемое**: 264,1 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(бензо[d]тиазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (187):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для циклизации, описанного выше, с получением 0,53 г Соединения **187** (28,80%, масштаб реакции составляет 1,5 г) в виде почти белого твердого вещества. 50% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_9N_3O_4S_2$**: 323,00; **ЖХМС наблюдаемое**: 324 $(M+1)^+$.

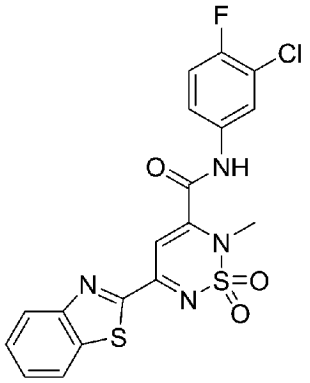
Синтез метил–5–(бензо[d]тиазол–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (188):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода A для алкилирования, описанного выше, с получением 0,37 г Соединения **188** (59%, масштаб реакции составляет 0,6 г) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$**: 337,02; **ЖХМС**

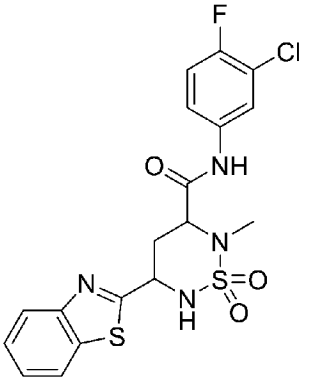
наблюдаемое: 338,05 $(M+1)^+$.

Синтез 5–(бензо[d]тиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–364_Int):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод A**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **188** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез цис–5–(бензо[d]тиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–364):

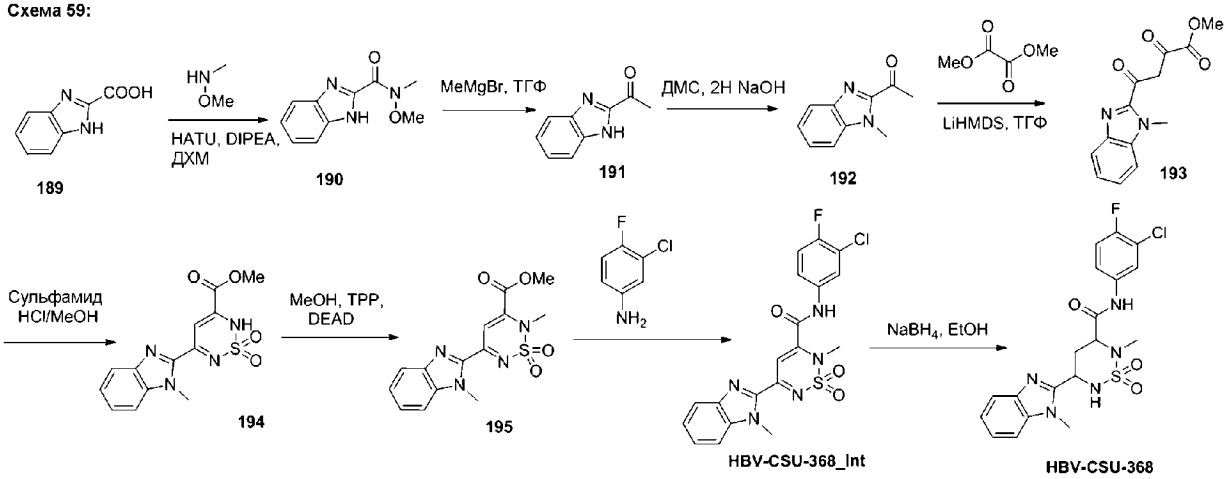


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–364_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

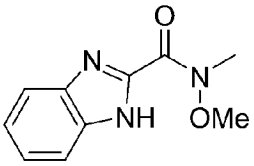
Схема 59:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(1–метил–1H–бензо[d]имидазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–368):

Схема 59:

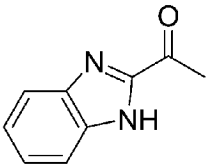


Синтез N–метокси–N–метил–1H–бензо[d]имидазол–2–карбоксамида (190):



К перемешиваемому раствору соединения **189** (24 г, 148 ммоль) в ДХМ (250 мл) в инертной атмосфере добавляли DIPEA (51,58 мл, 296 ммоль) и HATU (84.39 г, 222 ммоль). К этому раствору добавляли гидрохлорид N, O–диметилгидроксиламина (21,66 г, 222 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали с использованием ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 50% EtOAc/гексанов с получением соединения **190** (15 г, 49,40%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,5); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 13,19 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,34–7,24 (м, 2H), 3,83 (с, 6H); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_{11}N_3O_2$**: 205,09; **Наблюдаемое**: 206 $(M+1)^+$.

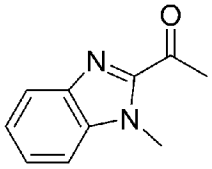
Синтез 1–(1H–бензо[d]имидазол–2–ил)этан–1–она (191):



К перемешиваемому раствору соединения **190** (15 г, 73,13 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) в инертной атмосфере по каплям добавляли метилмагнийбромид (48,75 мл, 146,3 ммоль, 3 М р–р в диэтиловом эфире) в течение 15 мин при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением

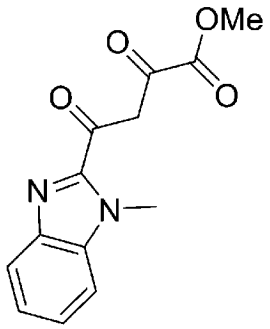
соединения **191** (7 г, 60%) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ δ 13,28 (с, 1H), 7,82–7,80 (м, 1H), 7,55–7,53 (м, 1H), 7,35–7,30 (м, 2H), 2,69 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_9H_8N_2O$**: 160,06; **Наблюдаемое**: 160,95 $(M+1)^+$.

Синтез 1–(1–метил–1H–бензо[d]имидазол–2–ил)этан–1–она (192):



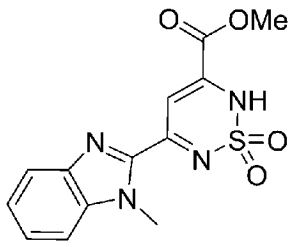
К перемешиваемому раствору соединения **191** (5,5 г, 34,37 ммоль) в 2H NaOH (165 мл) при 0°C добавляли диметилсульфат (5,63 г, 44,68 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 1H HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением соединения **192** (4 г, 66,88%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,7); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 2,73 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_{10}N_2O$**: 174,08; **Наблюдаемое**: 174,90 $(M+1)^+$.

Синтез метил–4–(1–метил–1H–бензо[d]имидазол–2–ил)–2,4–диоксобутаноата (193):



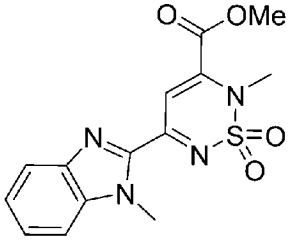
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 3,3 г (51%, масштаб реакции составляет 4 г); **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{12}N_2O_4$**: 260,08; **Наблюдаемое**: 260,8 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(1–метил–1H–бензо[d]имидазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (194):



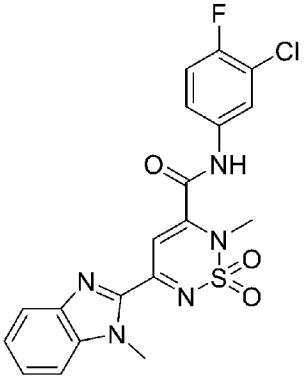
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для циклизации, описанного выше, с получением 2,1 г Соединения **194** (52%, масштаб реакции составляет 3,3 г) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 7,97 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,82–7,78 (м, 1H), 7,63–7,60 (м, 2H), 7,30–7,04 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,84 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{12}N_4O_4S$**: 320,06; **ЖХМС наблюдаемое**: 320,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–2–метил–5–(1–метил–1H–бензо[d]имидазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (195):



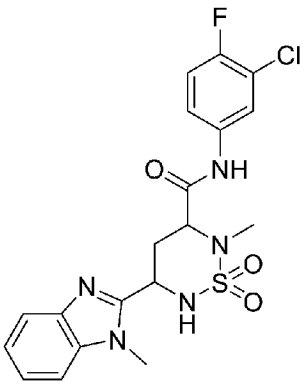
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 1,1 г Соединения **195** (51%, масштаб реакции составляет 2,1 г) в виде желтого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,5); **ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 7,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,49 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,60 (с, 3H); **ЖХМС Вычислено для $C_{14}H_{14}N_4O_4S$**: 334,07; **ЖХМС наблюдаемое**: 334,95 $(M+1)^+$.

Синтез N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(1–метил–1H–бензо[d]имидазол–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–368_Int):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **195** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(1–метил–1H–бензо[d]имидазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–368):

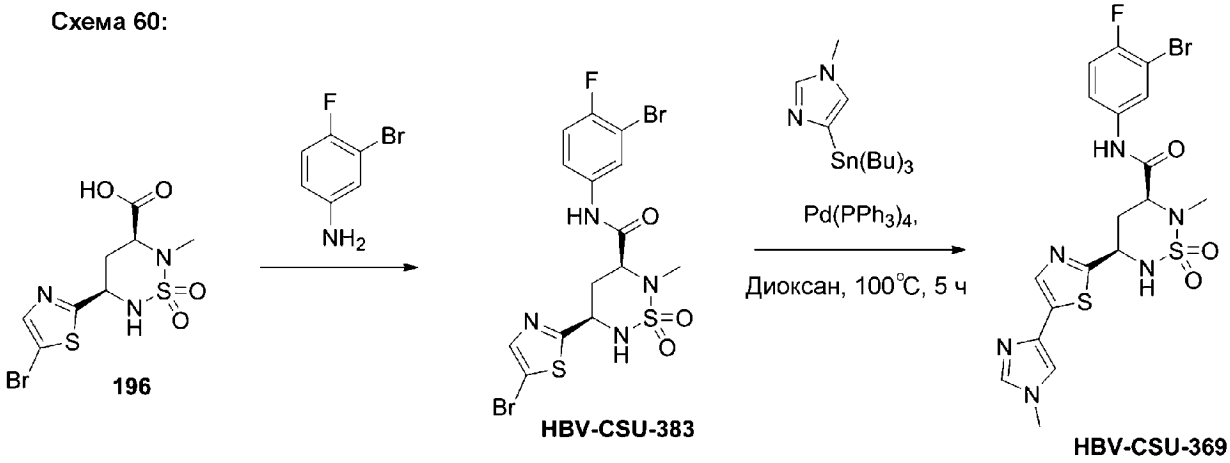


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–368_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

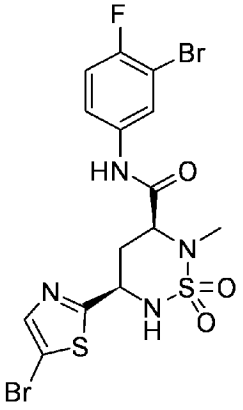
Схема 60:

Синтез (3S,5R)–N–(3–бром–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–369) и (3S,5R)–N–(3–бром–4–фторфенил)–5–(5–бромтиазол–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–383):

Схема 60:



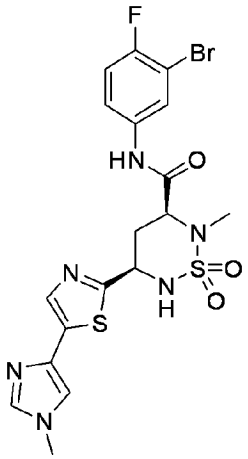
Синтез (3S,5R)–N–(3–бром–4–фторфенил)–5–(5–бромтиазол–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–383):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод A**, **сочетание амида**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **196** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с

аналитическими данными).

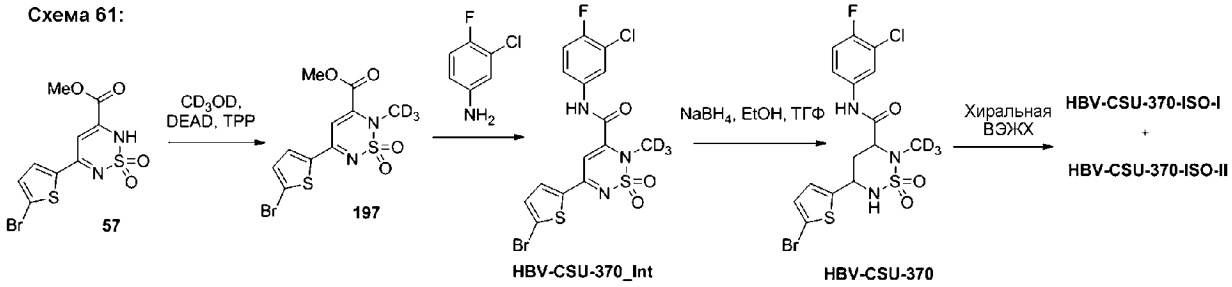
Синтез (3S,5R)–N–(3–бром–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–369):



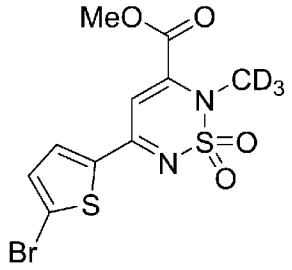
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–383** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 61:

Синтез цис–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–370, HBV–CSU–370–ISO–I и HBV–CSU–370–ISO–I):



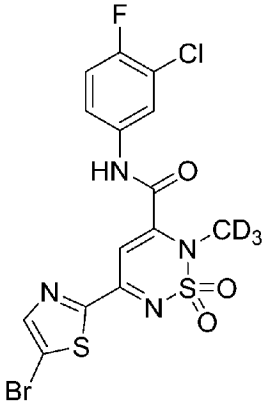
Синтез метил–5–(5–бромтиофен–2–ил)–2–(метил–d_3)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (197):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для алкилирования, описанного выше, с получением 15 г Соединения **197** (71,53%, масштаб реакции составляет 20 г) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,6); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_6D_3BrN_2O_4S_2$**: 366,94; **ЖХМС**

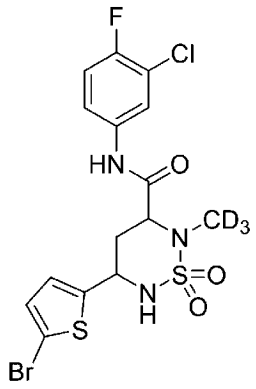
наблюдаемое: 373 $(M+2)^+$.

Синтез 5–(5–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–370_Int):

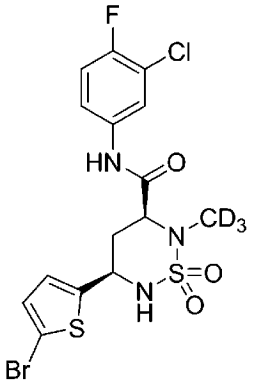


Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **197** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

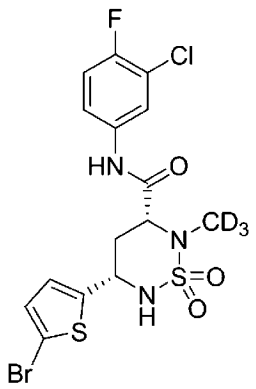
Синтез цис–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–370, HBV–CSU–370–ISO–I и HBV–CSU–370–ISO–I):



HBV-CSU-370



HBV-CSU-370-ISO-I



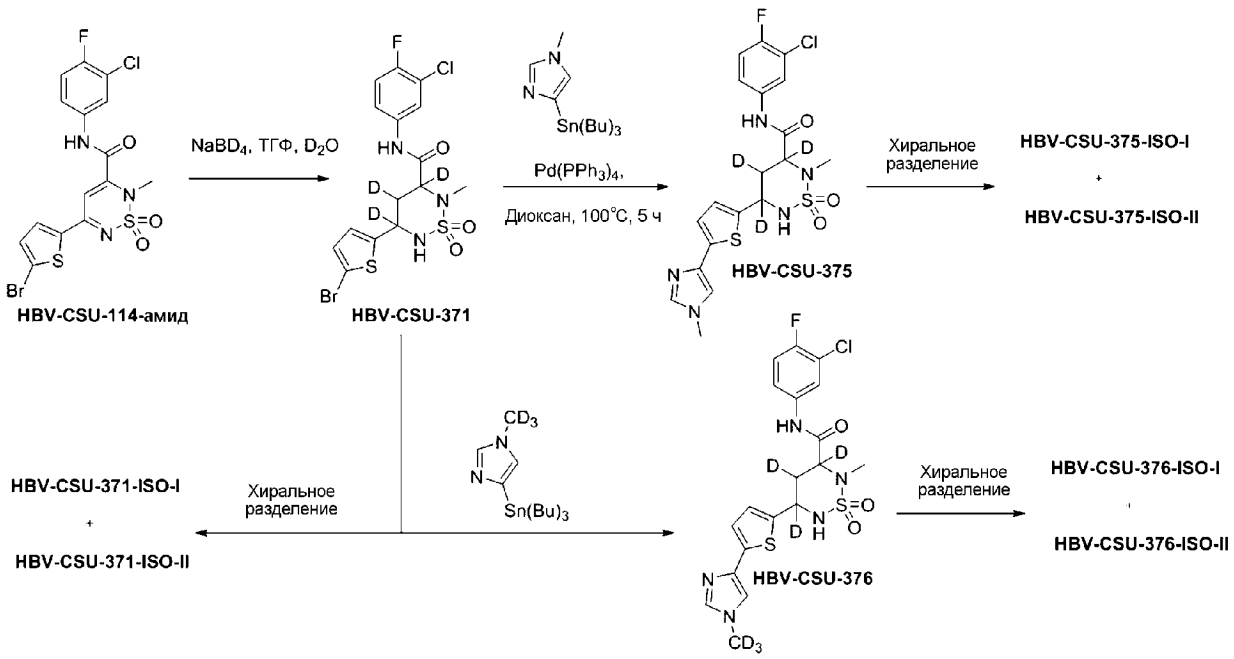
HBV-CSU-370-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–370_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

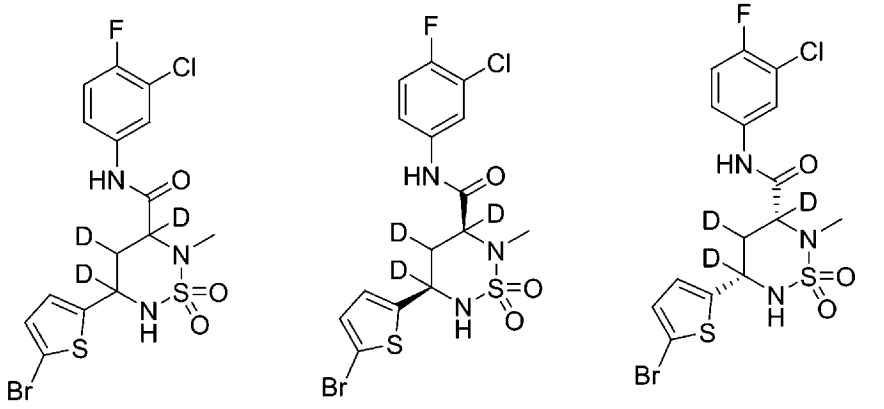
Схема 62:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–(метил–d_3)–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–371, HBV–CSU–371–ISO–I и HBV–CSU–371–ISO–I):

Схема 62:



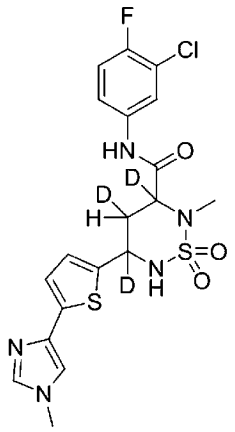
цис–5–(5–Бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–371, HBV–CSU–371–ISO–I и HBV–CSU–371–ISO–I):



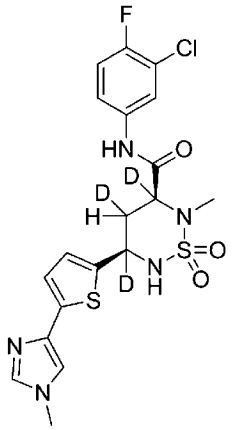
HBV-CSU-371 **HBV-CSU-371-ISO-I** **HBV-CSU-371-ISO-II**

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–114–амида** (3 г, 6,25 ммоль) в смеси ТГФ:D_2O (1:1, 30 мл) при 0°C под атмосферой Ar добавляли $NaBD_4$ (0,523 г, 12,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **HBV–CSU–371** (2 г, 66,6%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 50% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3);

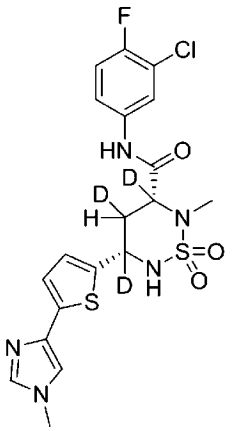
цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–375, HBV–CSU–375–ISO–I и HBV–CSU–375–ISO–I):



HBV-CSU-375



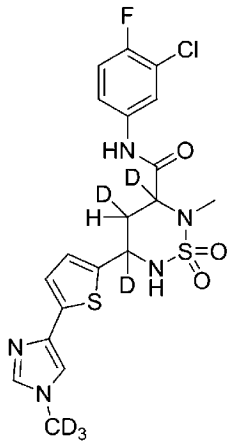
HBV-CSU-375-ISO-I



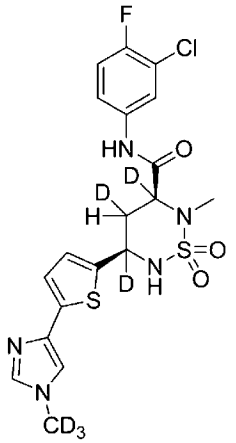
HBV-CSU-375-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–371** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

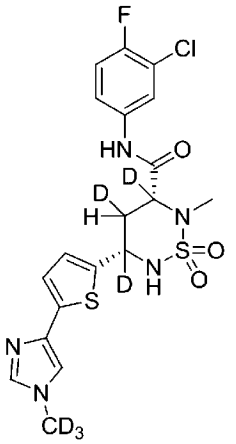
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–(метил–d_3)–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–376, HBV–CSU–376–ISO–I и HBV–CSU–376–ISO–I):



HBV-CSU-376



HBV-CSU-376-ISO-I



HBV-CSU-376-ISO-II

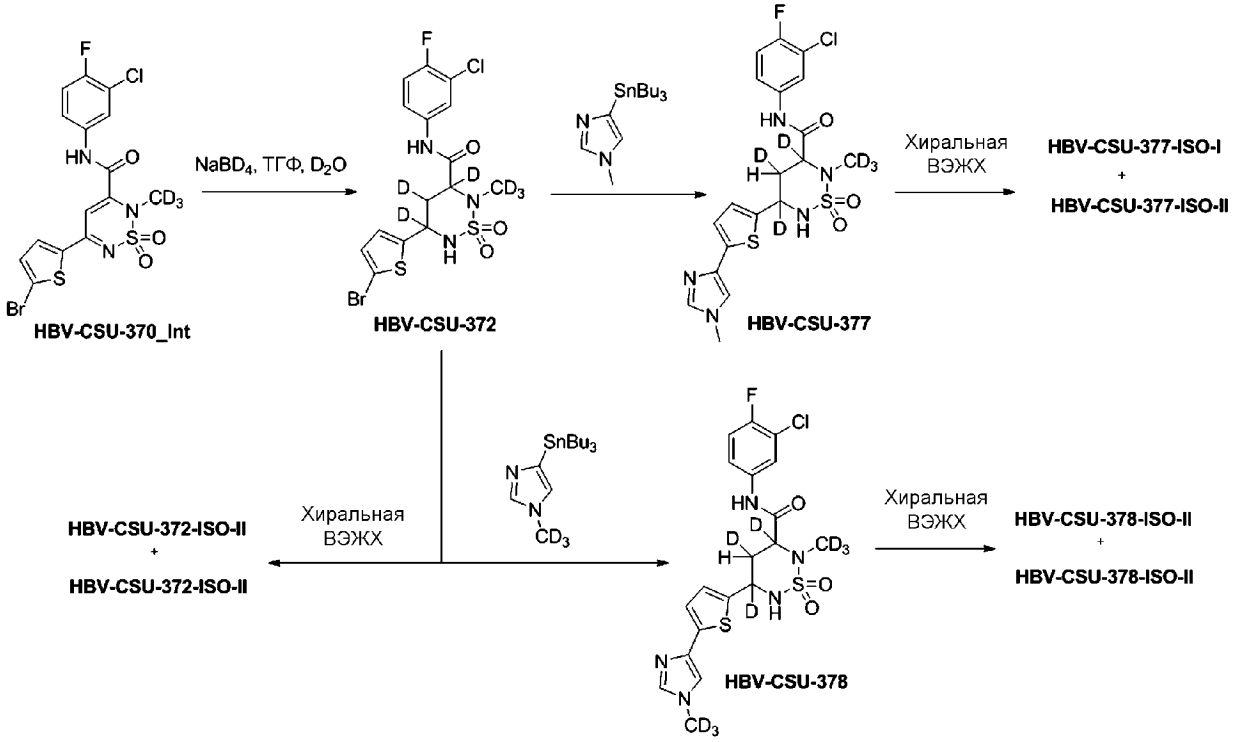
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–371** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 63:

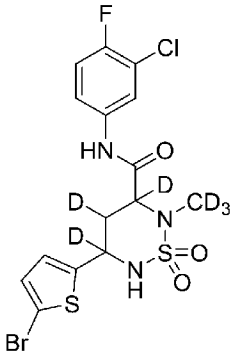
Синтез цис–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–372, HBV–CSU–372–ISO–I и HBV–CSU–372–ISO–I), цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамида (HBV–CSU–377, HBV–CSU–377–ISO–I и HBV–CSU–377–ISO–I) и цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–(метил–d_3)–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–

CSU–378, HBV–CSU–378–ISO–I и HBV–CSU–378–ISO–I):

Схема 63:

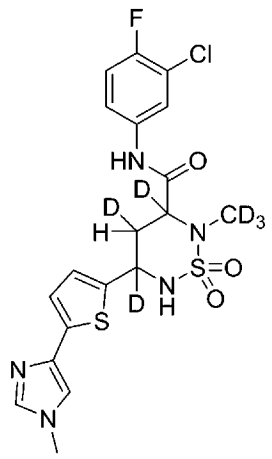


Синтез цис–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–372, HBV–CSU–372–ISO–I и HBV–CSU–372–ISO–I, E17107–097):

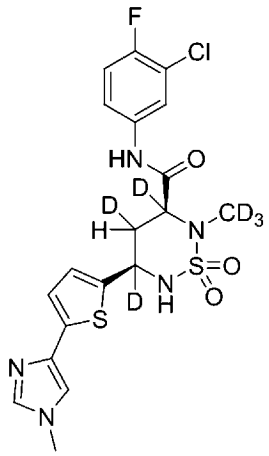


К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–370_Int** (1,5 г, 3,11 ммоль) в смеси ТГФ:D_2O (1:1, 20 мл) при 0°C под атмосферой Ar добавляли $NaBD_4$ (0,261 г, 6,22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 2% MeOH/ДХМ с получением соединения **HBV–CSU–372** (1,2 г, 78,94%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5).

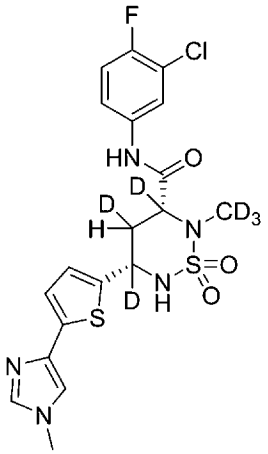
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид (HBV–CSU–377, HBV–CSU–377–ISO–I и HBV–CSU–377–ISO–I):



HBV-CSU-377



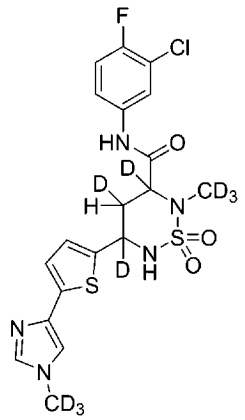
HBV-CSU-377-ISO-I



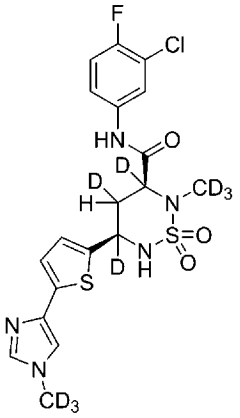
HBV-CSU-377-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–372** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

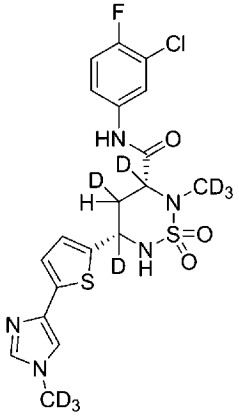
цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–(метил–d_3)–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–378, HBV–CSU–378–ISO–I и HBV–CSU–378–ISO–I):



HBV-CSU-378



HBV-CSU-378-ISO-I



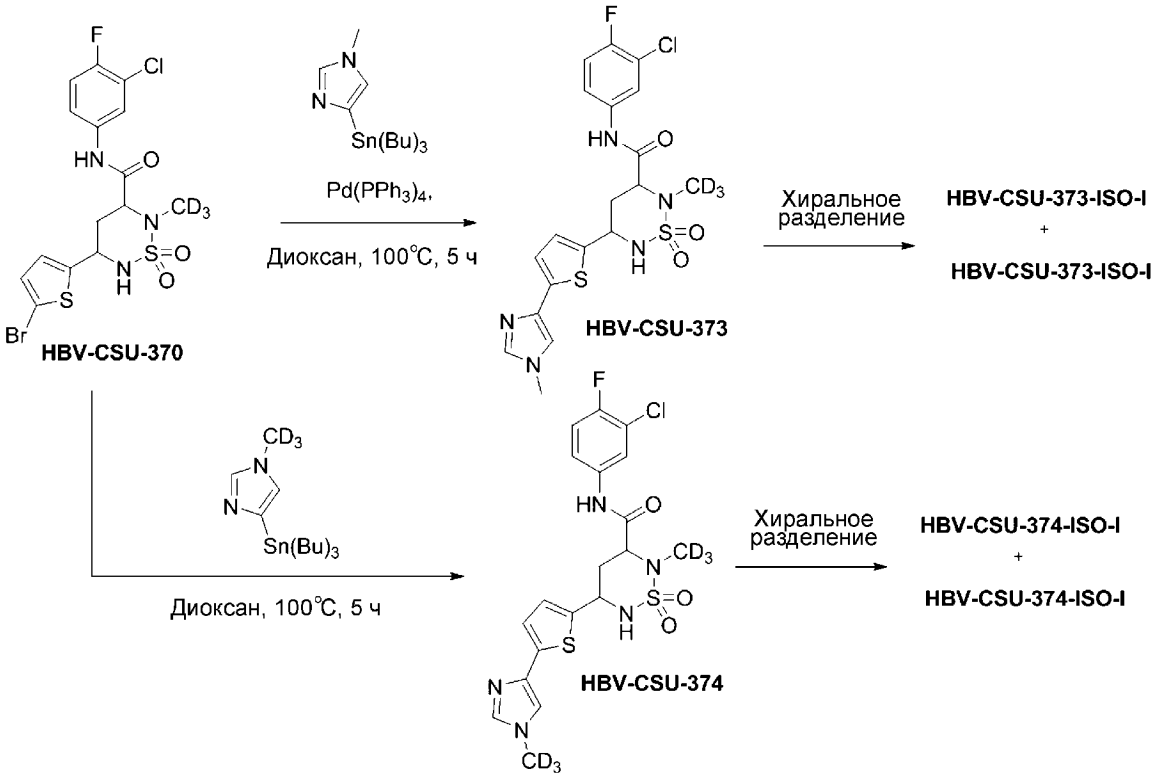
HBV-CSU-378-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–372** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

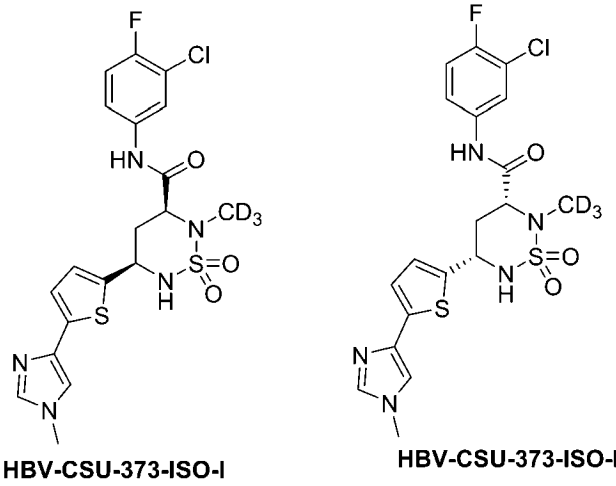
Схема 64:

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–373–ISO–I и HBV–CSU–373–ISO–I) и цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–(метил–d_3)–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–374–ISO–I и HBV–CSU–374–ISO–I):

Схема 64:

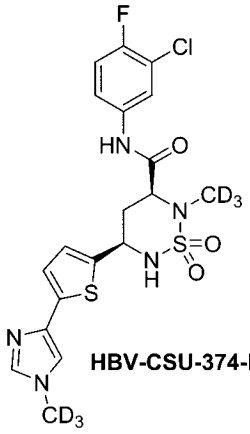


цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–373–ISO–I и HBV–CSU–373–ISO–I):

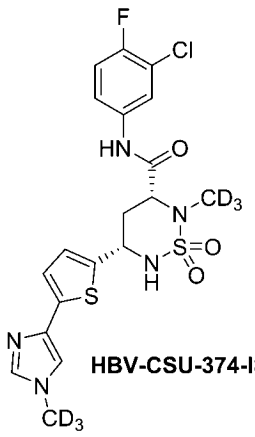


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–370** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–(метил–d_3)–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–374–ISO–I и HBV–CSU–374–ISO–I):



HBV-CSU-374-ISO-I



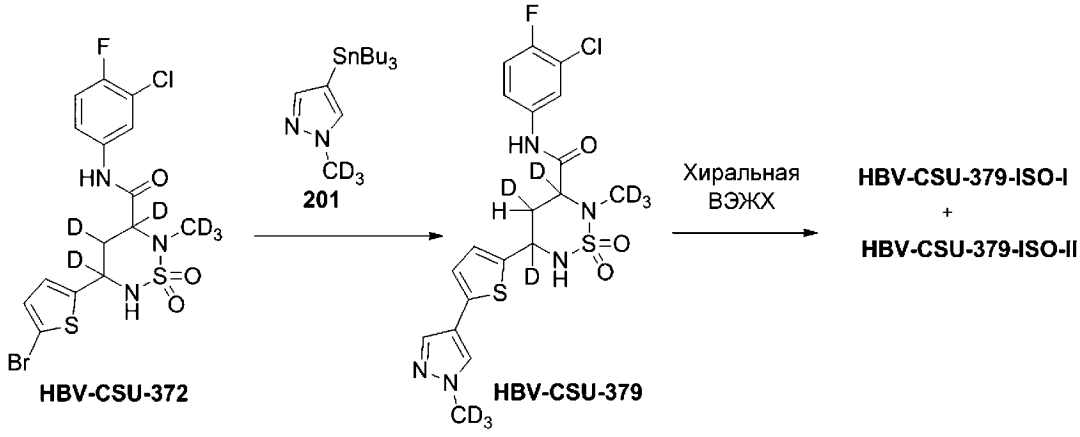
HBV-CSU-374-ISO-I

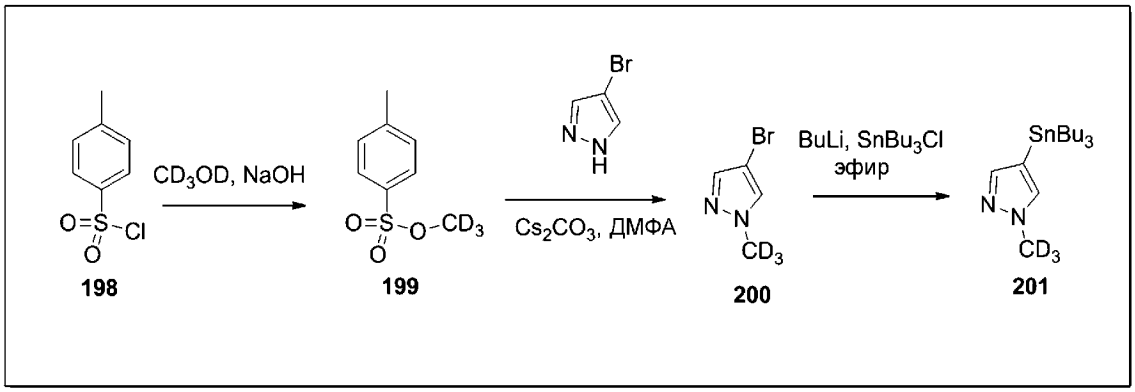
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–370** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 65:

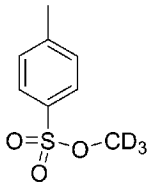
Синтез цис–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–379, HBV–CSU–379–ISO–I и HBV–CSU–379–ISO–I):

Схема 65:



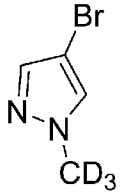


Синтез метил–d_3–4–метилбензолсульфоната (199):



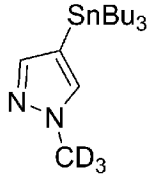
Указанное в заголовке соединение получали при использовании метода, описанного в Journal of Organic Chemistry, 81(17), 7675–7684; 2016.

Синтез 4–бром–1–(метил–d_3)–1H–пиразола (200):



К перемешиваемому раствору 4–бром–1H–пиразола (5 г, 34,01 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (33,24 г, 102,05 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. К этому раствору добавляли соединение **199** (8,36 г, 51,02 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **200** (4 г, 72,72%) в виде белого твердого вещества. **ТСХ**: 50% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3); **ЖХМС Вычислено для $C_4H_2D_3BrN_2$**: 162,98; **ЖХМС наблюдаемое**: 165,95 $(M+2)^+$.

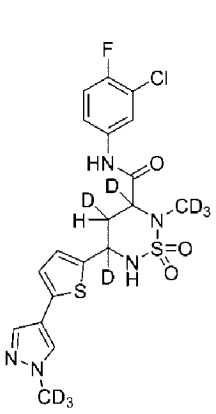
Синтез 1–(метил–d_3)–4–(трибутилстаннил)–1H–пиразола (201):



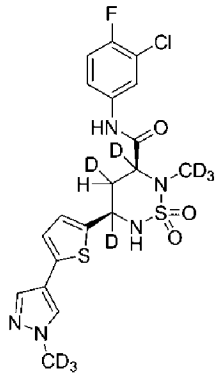
К перемешиваемому раствору соединения **200** (1 г, 6,09 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) при –78°C под атмосферой Ar по каплям добавляли н–BuLi (2,5 M, 2,68 мл, 6,69 ммоль) и перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. К этому раствору при –78°C медленно добавляли хлорид трибутилолова (1,18 мл, 6,69 ммоль), после чего нагревали до –60°C и перемешивали в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь вливали насыщенный р–р хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой, солевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения станнана. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **201** (0,5 г, 21,92%) в виде желтого масла. **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5) **ЖХМС Вычислено для $C_{16}H_{29}D_3N_2Sn$**:

375,18; **ЖХМС наблюдаемое**: 376,1 $(M+1)^+$.

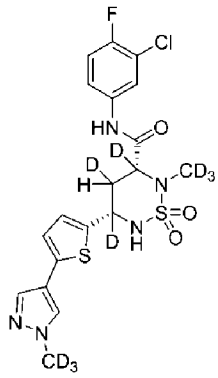
Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–(метил–d_3)–5–(5–(1–(метил–d_3)–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3,4,5–d_3–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–379, HBV–CSU–379–ISO–I и HBV–CSU–379–ISO–I):



HBV-CSU-379



HBV-CSU-379-ISO-I



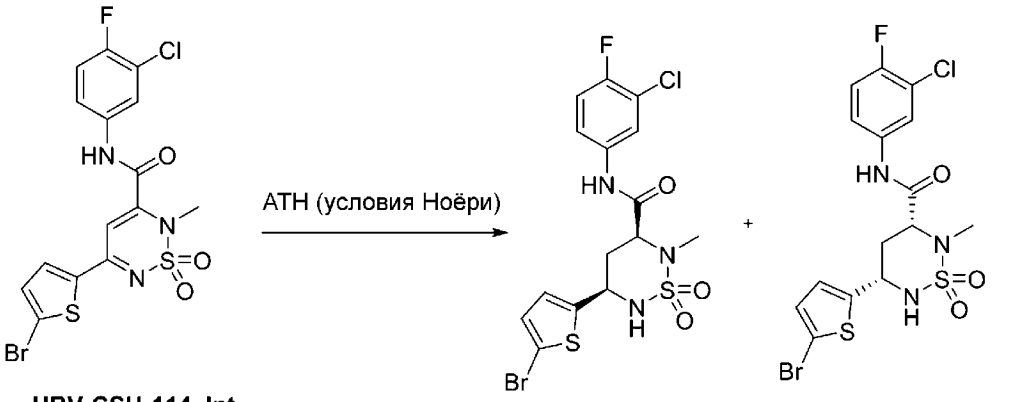
HBV-CSU-379-ISO-II

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–372** и соединения **201** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 66:

Синтез (3S,5R)–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–114–ISO–I; метод ATH):

Схема 66:



HBV-CSU-114_Int

HBV-CSU-114-ISO-I

HBV-CSU-114-ISO-II

К раствору **HBV–CSU–114_Int** (1 экв.) и катализатора Ноери 3a (0,1 экв.) в дихлорметане (0,2 М) добавляли 5 экв. муравьиной кислоты {85% в/в в воде} с последующим добавлением 2 экв. DIPEA. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием этилацетата. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного материала, который очищали с помощью хроматографии Combiflash с получением требуемого продукта. Энантиоселективность подтверждали с помощью хиральной ВЭЖХ.

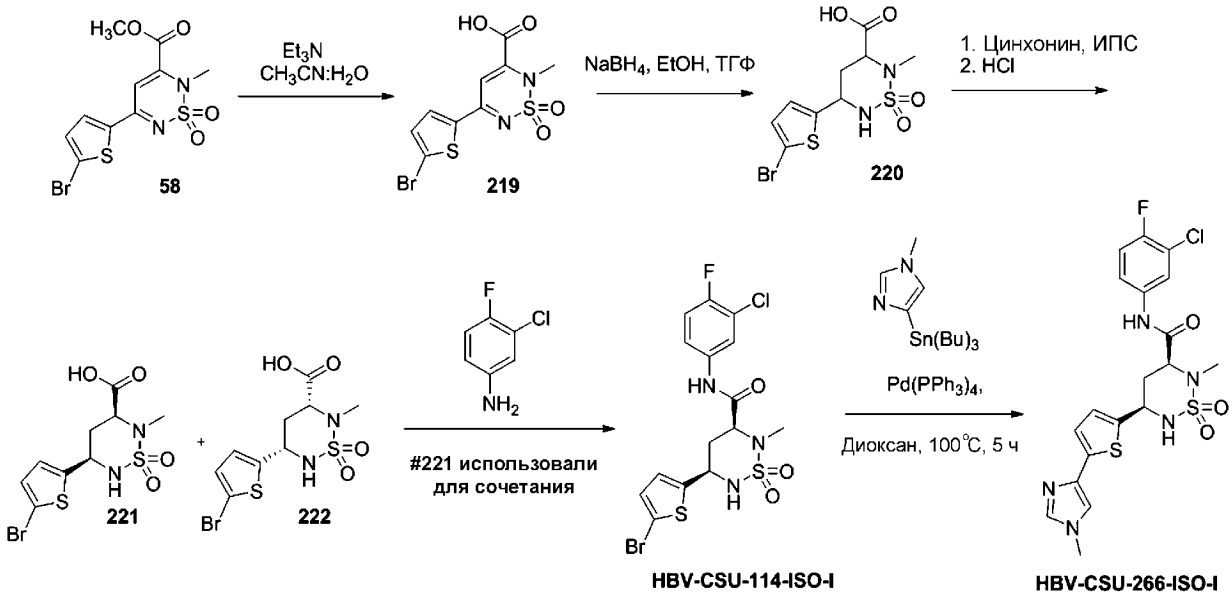
Общая методика синтеза катализатора Ноери:

Смесь $[RuCl_2(\eta6\text{–п–цимол})]_2$ (1 экв.), (1S,2S)–(+)–N–п–тозил–1,2–дифенилэтилендиамина (2 экв.) и триэтиламина (4 экв.) в пропаноле (25 об) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Растворители выпаривали и твердый материал, полученный после фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме с получением {катализатора Ноери (S, S)}, т.е. $RuCl[(1S,2S)\text{–п–TsNCH}(C_6H_5)NH_2](\eta6\text{–п–цимол})$, в виде оранжевого твердого вещества. Катализатор перекристаллизовывали при использовании метанола. Образование требуемого катализатора подтверждали с помощью ^{1}H–ЯМР и ЖХМС (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

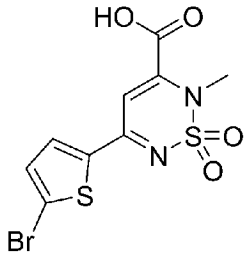
Схема 67:

Синтез (3S,5R)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–266–ISO–I; разделение кислоты с помощью цинхонинового метода):

Схема 67:



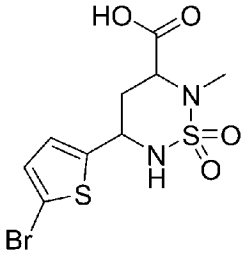
Синтез 1,1–диоксида 5–(5–бромтиофен–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоновой кислоты (219):



К раствору соединения **58** (65 г, 178,08 ммоль) в 700 мл (10,8 об) $CH_3CN:H_2O$ (1:1) при 0°C добавляли ТЭА (124 мл, 890,41 ммоль) и перемешивали полученную реакционную смесь при такой же температуре до получения прозрачного раствора (обычно 4–6 ч). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, полученный остаток

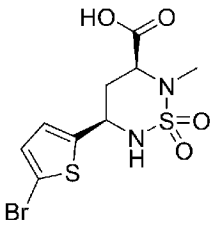
подкисляли 6Н HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением Соединения **219** (57 г, 91%) в виде коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,3); **^{1}Н–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 11,0 (шс, 1Н), 8,10 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,45 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 3,51 (с, 3Н); **чистота согласно ВЭЖХ**: 98,85%, **чистота согласно ЖХМС**: 97,50%; **ЖХМС Вычислено для $C_9H_7BrN_2O_4S_2$**: 349,90; **ЖХМС наблюдаемое**: 352,90 $(M+2)^+$.

Синтез 1,1–диоксида 5–(5–бромтиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоновой кислоты (220):



К перемешиваемому раствору соединения **219** (40 г, 114,3 ммоль) в 500 мл EtOH:ТГФ (9:1) при 0°С под атмосферой Ar добавляли $NaBH_4$ (8.6 г, 228,6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой и экстрагировали с использованием диэтилового эфира. Объединенные органические слои собирали; сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением Соединения **220** (цис–рацемическое) (32 г, 75%) в виде светло–коричневого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/ДХМ (R_f: 0,1); **^{1}Н–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 11,39 (с, 1Н), 7,60 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,11 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 6,97 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 4,76–4,70 (м, 1Н), 4,20 (дд, J=12,0, 2,8 Гц, 1Н), 2,60 (с, 3Н), 2,21–2,15 (м, 1Н), 1,98–1,89 (м, 1Н); **Чистота согласно ВЭЖХ**: 99,23%, **чистота согласно ЖХМС**: 99,87%; **ЖХМС Вычислено для $C_9H_{11}BrN_2O_4S_2$**: 353,93; **ЖХМС наблюдаемое**: 354,90 $(M+1)^+$.

Синтез 1,1–диоксида (3S,5R)–5–(5–бромтиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоновой кислоты (Соединения 221) и 1,1–диоксида (3R,5S)–5–(5–бромтиофен–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоновой кислоты (Соединения 222):

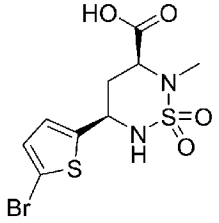


Рацемическое Соединение **220** (40,0 г, 112,9 ммоль) растворяли в 1,2 л ИПС (~30 об), после чего добавляли цинхонин (33,3 г, 112,9 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 90°С в течение 2 ч (наблюдали образование прозрачного раствора). Через 10–20 мин

при этой температуре образовывался осадок. Затем реакционной смеси позволяли остыть для ускорения кристаллизации и оставляли при комнатной температуре на ночь. После кристаллизации и маточный раствор и кристаллы исследовали с помощью ВЭЖХ на хиральной колонке с амилозой SA (элюент; ДХМ:MeOH 50:50) после подкисления, с последующей экстракцией для определения относительного количества Соединения **221–соли** и Соединения **222–соли**. Анализ показал энантиомерное обогащение обоих кристаллов. Затем выделяли изомеры (**#211–соль**, 38 г) и маточный раствор (**#222–соль**, 43 г).

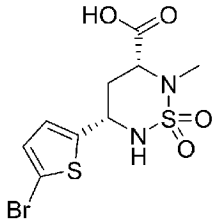
Суспензию 38 г Соединения **221–соли** в 150 мл этилацетата подкисляли до pH 1,0 4H водн. р–ром HCl при 0°C. Органический слой отделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои выпаривали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением 16 г Соединения **221** (Хиральная ВЭЖХ 95,5%).

Аналитические данные для Соединения **221**:



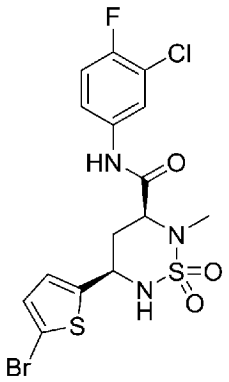
^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц): δ 13,41 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,97–6,96 (м, 1H), 4,76–4,70 (м, 1H), 4,22–4,19 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,19–2,15 (м, 1H), 1,98–1,88 (м, 1H); **чистота согласно ВЭЖХ**: 99,53%; **чистота согласно хиральной ВЭЖХ**: 94,29%;

Аналитические данные для Соединения **222**:



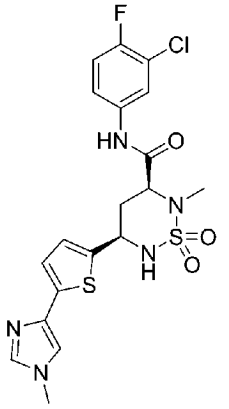
^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц): δ 13,02 (с, 1H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,98–6,97 (м, 1H), 4,77–4,72 (м, 1H), 4,24–4,20 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,21–2,16 (м, 1H), 1,99–1,90 (м, 1H); **чистота согласно ВЭЖХ**: 94,55%; **чистота согласно хиральной ВЭЖХ**: 87,87%;

Синтез (3S,5R)–5–(5–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–114–ISO–I):



К перемешиваемому раствору соединения **221** (14 г, 39,6 ммоль) в ДХМ (14 об, 200 мл) при 0°C добавляли DIPEA (21,0 мл, 118,6 ммоль), перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли HATU (22,5 г, 59,3 ммоль), снова перемешивали в течение 15 мин, и затем добавляли анилиновое соединение (6,3 г, 43,5 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением **HBV–CSU–114–ISO–I** (15 г, 79%) в виде светло–коричневого твердого вещества (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез (3S,5R)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–266–ISO–I):



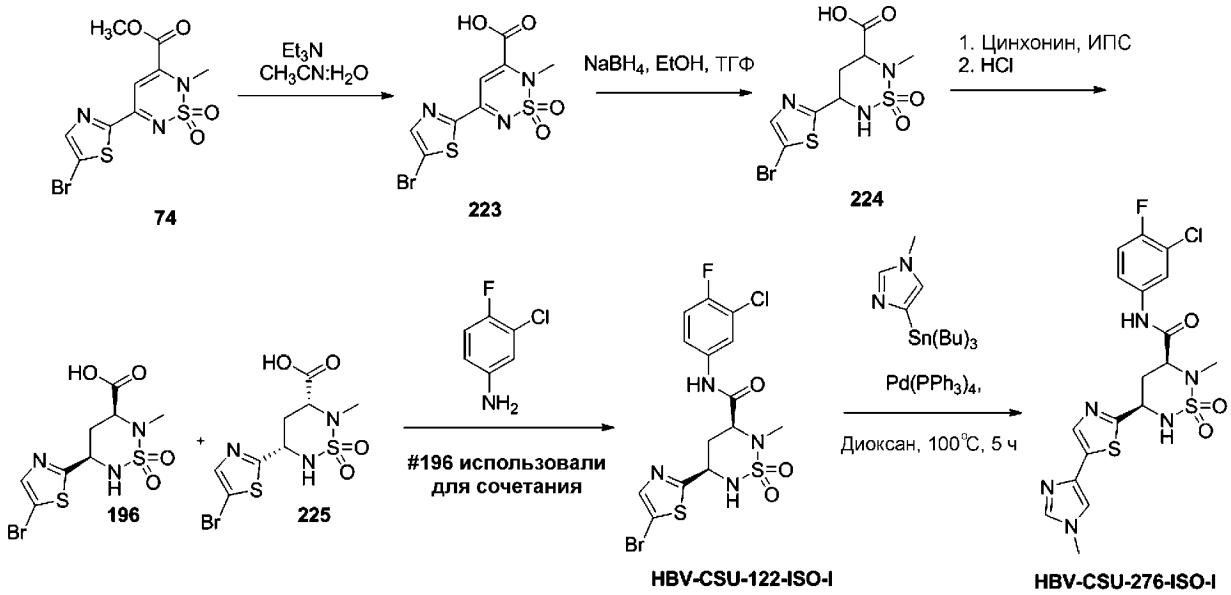
К перемешиваемому раствору **HBV–CSU–114–ISO–I** (14 г, 28,9 ммоль) в диоксане (11 об, 150 мл) добавляли 1–метил–4–(трибутилстаннил)–1H–имидазол (12,9 г, 34,79 ммоль) и барботировали под атмосферой Ar в течение 10 мин; добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (3,34 г, 2,89 ммоль) в закрытую пробирку; нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ; после завершения реакции летучие вещества удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта. Полученный остаток растворяли в 10% MeOH в ДХМ (35 об, 500 мл) и промывали 20% водн. р–ром KF (3×200 мл). Затем органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного материала, который очищали с помощью

колоночной флеш–хроматографии на силикагеле при использовании 2% MeOH/CH_2Cl_2 с получением **HBV–CSU–266–ISO–I** (11,3 г, 80,5%) в виде почти белого твердого вещества (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

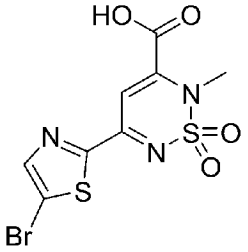
Схема 68:

Синтез (3S,5R)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–276–ISO–I; разделение кислоты с помощью цинхонинового метода):

Схема 68:



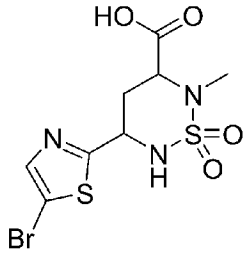
Синтез 1,1–диоксида 5–(5–бромтиазол–2–ил)–2–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоновой кислоты (223):



К перемешиваемому раствору соединения **74** (230 г, 606,8 ммоль) в $CH_3CN:H_2O$ (1:1, 2300 мл, 10 об) добавляли триэтиламин (423 мл, 3034,3 ммоль) при 0°C 15 мин, затем при комнатной температуре в течение 3,5 ч (через 2 ч наблюдали изменение цвета со светло–желтого до коричневого, а затем еще через 1 ч реакционная смесь становилась прозрачной). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (40% этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении; полученный остаток разбавляли водой (2 л) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×500 мл) (согласно ЖХМС присутствие некоторого соединения обнаруживали в органическом слое, после выпаривания которого получали ~8 г требуемого соединения с чистотой согласно ЖХМС ~60%). Водный слой подкисляли 400 мл 2H HCl при 0°C до pH ~2–4, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (200 мл) и сушили в вакууме

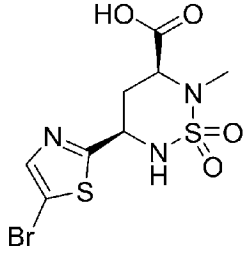
с получением Соединения **223** (190 г, 88,95%) в виде светло–желтого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,1); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 8,30 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 3,59 (с, 3H) (ЯМР показала некоторую примесь триэтиламина); **чистота согласно ВЭЖХ**: 91,45%; **чистота согласно ЖХМС**: 91,38%; **ЖХМС Вычислено для $C_8H_6BrN_3O_4S_2$**: 350,90; **ЖХМС наблюдаемое**: 353,90 $(M+2)^+$.

Синтез 1,1–диоксида 5–(5–бромтиазол–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоновой кислоты (224):



К перемешиваемому раствору соединения **223** (190 г, 539 ммоль) в 2 л EtOH:ТГФ (10,5 об, 3:1) при 0°C под атмосферой Ar порциями добавляли $NaBH_4$ (40.83 г, 1079 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч (во время добавления $NaBH_4$ реакционная смесь становилась густой). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (1 л) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×200 мл). Органический слой отбрасывали, а водный слой подкисляли 200 мл 4H HCl при 0°C до pH ~4, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (200 мл), сушили в вакууме с получением соединения **224** (цис рацемическое) (170 г, 88,47%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 15% MeOH/ДХМ (R_f: 0,2); **^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц)**: δ 13,4 (шс, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,82 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,93–4,87 (м, 1H), 4,32–4,28 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,37–2,32 (м, 1H), 2,05–1,95 (м, 1H); **чистота согласно ВЭЖХ**: 95,57%, **чистота согласно ЖХМС**: 92,44%; **ЖХМС Вычислено для $C_8H_{10}BrN_3O_4S_2$**: 354,93; **ЖХМС наблюдаемое**: 355,95 $(M)^+$.

Синтез 1,1–диоксида 5–(5–бромтиазол–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоновой кислоты (196):

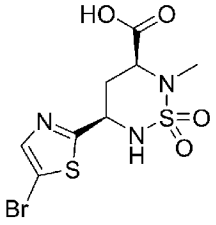


Рацемическое Соединение **224** (190 г, 533,39 ммоль) суспендировали в 5,7 л ИПС (~30 об), к этой суспензии добавляли цинхонин (157,03 г, 533,39 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 90°C в течение 2 ч (при крупномасштабном синтезе образование прозрачного раствора не наблюдали из–за образования осадка при такой же температуре). Затем реакционной смеси позволяли остыть без какого–либо перемешивания для ускорения кристаллизации и оставляли при комнатной температуре на ночь.

Кристаллизованное твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали ИПС (3×500 мл) с получением 210 г Соединения 196–соли (маточный раствор содержит 230 г Соединения 225–соли). Маточный раствор и кристаллы исследовали с помощью ВЭЖХ на хиральной колонке с амилозой SA (элюент; ДХМ:MeOH 50:50), аналитические образцы приготавливали при подкислении с последующей экстракцией для определения относительного количества Соединения **196–соли** и Соединения **225–соли**. Анализ показал хиральную чистоту Соединения **196** на уровне 1,18%:98,81% и Соединения **225** на уровне 95,5%:4,6%.

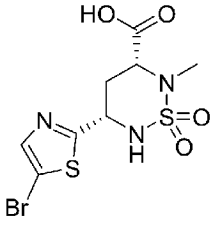
Всю партию Соединения 196–соли после промывки ИПС суспендировали в 800 мл этилацетата и подкисляли при 0°C до pH ~2–4 4H водн. р–ром HCl (420 мл). Органический слой отделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением 78 г Соединения **196** (хиральная чистота 98,60%). Аналогичным образом получали 72 г Соединения **225** (хиральная чистота 94,71%).

Аналитические данные для Соединения **196**:



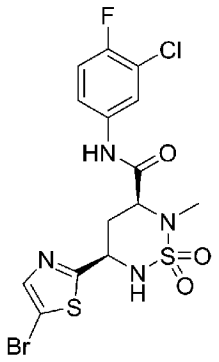
^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц): δ 13,41 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,80 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,93–4,86 (м, 1H), 4,30 (дд, J=12,4, 1,8 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,36–2,32 (м, 1H), 2,04–1,95 (м, 1H); **чистота согласно ВЭЖХ**: 98,59%; **Чистота согласно хиральной ВЭЖХ**: 98,60%; **чистота согласно ЖХМС**: 98,60%; **ЖХМС Вычислено для $C_8H_{10}BrN_3O_4S_2$**: 354,93; **ЖХМС наблюдаемое**: 357,90 $(M+2)^+$.

Аналитические данные для Соединения **225**:



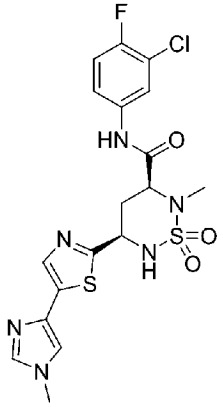
^{1}H–ЯМР (ДМСО–d_6, 400 МГц): 13,41 (с, 1H), δ 7,88 (1H), 7,82 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,94–4,87 (м, 1H), 4,29 (дд, J=12,4, 2,4 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,37–2,33 (м, 1H), 2,04–1,95 (м, 1H); **чистота согласно ВЭЖХ**: 91,68%, **чистота согласно хиральной ВЭЖХ**: 94,71%; **чистота согласно ЖХМС**: 96,66%; **ЖХМС Вычислено для $C_8H_{10}BrN_3O_4S_2$**: 354,93; **ЖХМС наблюдаемое**: 357,6 $(M+2)^+$.

Синтез (3S,5R)–5–(5–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–122–ISO–I):



К перемешиваемому раствору соединения **196** (160 г, 449,4 ммоль) в ДХМ (18 об, 2,9 л) при 0°C добавляли DIPEA (234,4 мл, 1344,8 ммоль), перемешивали в течение 30 мин, затем порциями добавляли HATU (256.1 г, 674,2 ммоль), снова перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли анилиновое соединение (78,2 г, 539,3 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали, полученный остаток перемешивали с этилацетатом (500 мл) в течение 30 мин, полученный твердый материал (побочный продукт тетраметилмочевины и HOBT) отфильтровывали, промывали 200 мл этилацетата. Фильтрат промывали водой (2×200 мл), затем солевым раствором (2×200 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (60% чистота согласно ЖХМС). Неочищенный материал перемешивали с ДХМ (5 об, 800 мл), образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ДХМ (2 об, 300 мл) и сушили с получением 146 г (67,4%) **HBV–CSU–122–ISO–I**; **ТСХ**: 30% EtOAc/гексан (R_f: 0,5) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез (3S,5R)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–276–ISO–I):



К перемешиваемому раствору **HBV–CSU–122–ISO–I** (72,5 г, 150,4 ммоль) в 1,4–диоксане (730 мл) добавляли 1–метил–4–(трибутилстаннил)–1H–имидазол (83,8 г, 225,6 ммоль) и барботировали под атмосферой Ar в течение 30 мин; добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (17,37 г, 15,04 ммоль); нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 ч при этой температуре.

Реакционную смесь контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой Celite, промывали этилацетатом (2×500 мл), объединенный фильтрат выпаривали, и полученный твердый остаток растирали с эфиром (2×500 мл) и выпаривали эфирный слой (эфирный слой показал присутствие станнана, а также некоторое соединение на ТСХ). Твердый остаток снова перемешивали с ~500 мл гексана (гексановый слой показал присутствие некоторого станнана согласно ТСХ; этот гексановый слой объединяли для выпаривания с эфирным слоем). Остаток, полученный после выпаривания эфирных/гексановых промывок, растворяли в 1 л этилацетата; промывали 30% водн. р–ром KF (5×500 мл), затем солевым раствором (500 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного материала, который очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии на силикагеле (2–4% MeOH/CH_2Cl_2). {**Примечание**: **В таком же масштабе получали еще одну партию (72,5 г)**}. Совместная обработка и очистка давала **HBV–CSU–276–ISO–I** (110 г, 75,5%) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 10% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); ^{1}H–ЯМР показала присутствие некоторых связанных со станнаном примесей. Для удаления станнановой примеси, 110 г **HBV–CSU–276–ISO–I** перемешивали с эфиром (500 мл) в течение 30 мин, фильтровали, промывали эфиром (2×100 мл) и сушили с получением 108 г (74,17%) **HBV–CSU–276–ISO–I** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

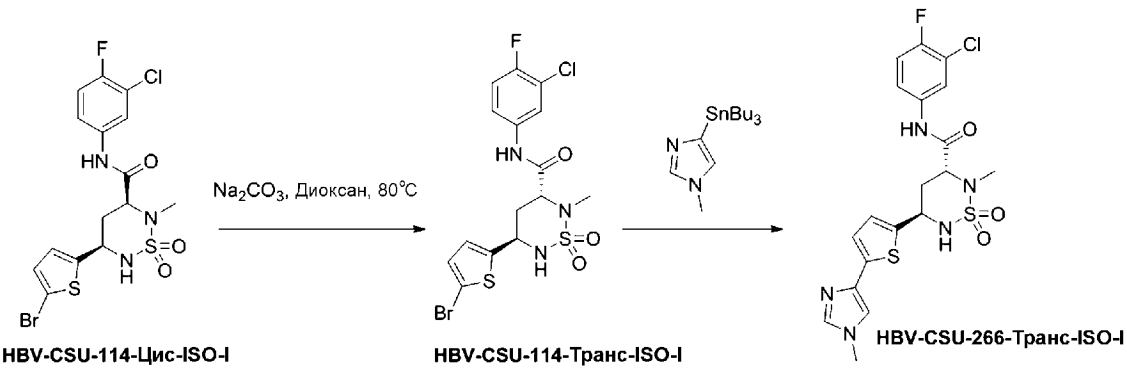
Получение соли HCl:

К раствору **HBV–CSU–276–ISO–I** (62 г) в 620 мл диоксана:MeOH (1:1) при 0°C (наблюдали прозрачный раствор) добавляли 160 мл 4 М HCl в MeOH (5 экв.), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч (через 5 минут при 0°C наблюдали образование осадка). Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрования, промывали эфиром (3×100 мл), затем пентаном (3×100 мл) при перемешивании и сушили с получением 63 г **HBV–CSU–276–ISO–I–соли HCl**. ^{1}H–ЯМР показала присутствие ~4,66% в/в метанола; (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 69:

Синтез (3R,5R)–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–114–Транс–ISO–I) и (3R,5R)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–266–Транс–ISO–I):

Схема 69:



Синтез (3R,5R)–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–114–Транс–ISO–I):

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–114–Цис–ISO–I** (3 г, 6,20 ммоль) в 1,4–диоксане (30 мл) добавляли Na_2CO_3 (3,28 г, 31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением **HBV–CSU–114–Транс–ISO–I** (0,05 г, 2%) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

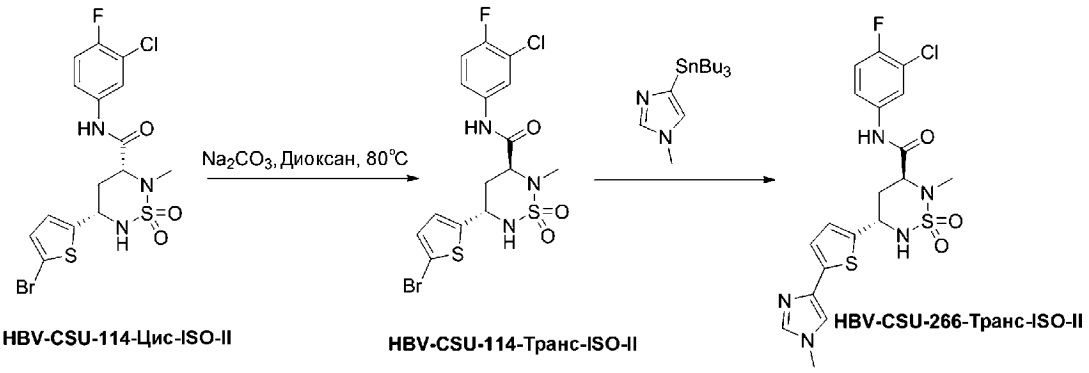
(3R,5R)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–266–Транс–ISO–I):

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–114–Транс–ISO–I** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 70:

Синтез (3S,5S)–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–114–Транс–ISO–II) и (3S, 5S)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–266–Транс–ISO–II):

Схема 70:



Синтез (3S,5S)–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–114–Транс–ISO–II):

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–114–Цис–ISO–II** (0,2 г, 0,413 ммоль) в 1,4–диоксане (10 мл) добавляли Na_2CO_3 (0,22 г, 2,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением **HBV–CSU–114–Транс–ISO–II** (0,02 г, 10%) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

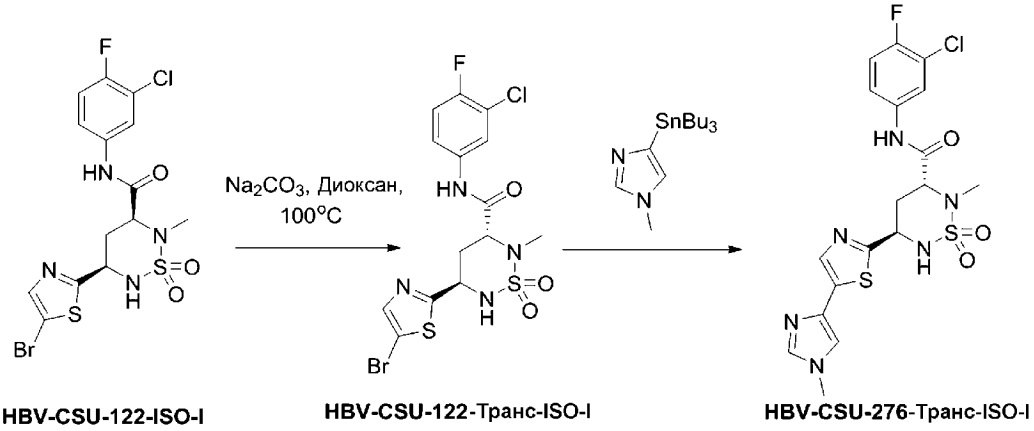
(3S,5S)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–266–Транс–ISO–II):

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–114–Транс–ISO–II** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 71:

Синтез (3R,5R)–5–(5–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–122–Транс–ISO–I) и (3R,5R)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиа–диазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–276–Транс–ISO–I):

Схема 71:



Синтез (3R,5R)–5–(5–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–122–Транс–ISO–I)

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–122–ISO–I** (0,2 г, 0,413 ммоль) в 1,4–диоксане (5 мл) добавляли Na_2CO_3 (0,218 г, 2,066 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением **HBV–CSU–122–Транс–ISO–I** (0,02 г, 10%) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

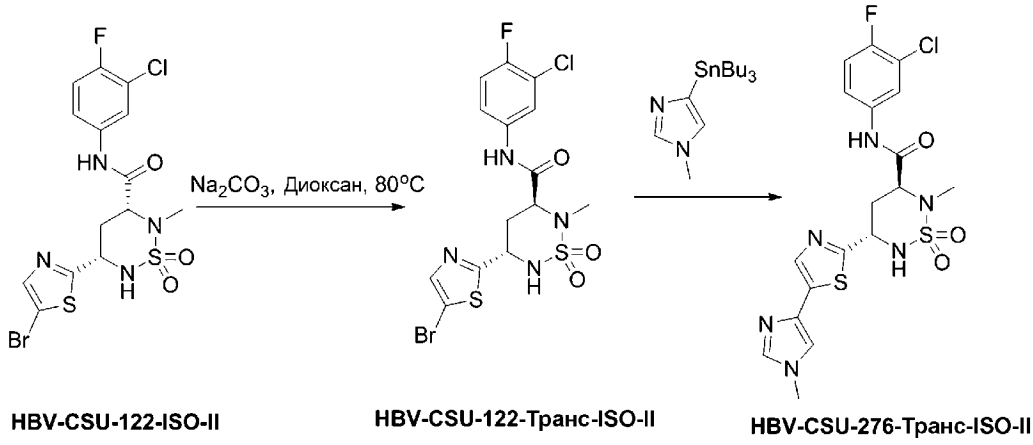
(3R,5R)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–276–Транс–ISO–I):

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–122–Транс–ISO–I** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 72:

Синтез (3S,5S)–5–(5–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–122–Транс–ISO–II) и (3S, 5S)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиа–диазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–276–Транс–ISO–II):

Схема 72:



Синтез (3S,5S)–5–(5–бромтиазол–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–122–Транс–ISO–II):

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–122–ISO–II** (0,99 г, 2,06 ммоль) в 1,4–диоксане (10 мл) добавляли Na_2CO_3 (1,09 г, 10,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением **HBV–CSU–122–Транс–ISO–II** (0,07 г, 7%) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

(см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

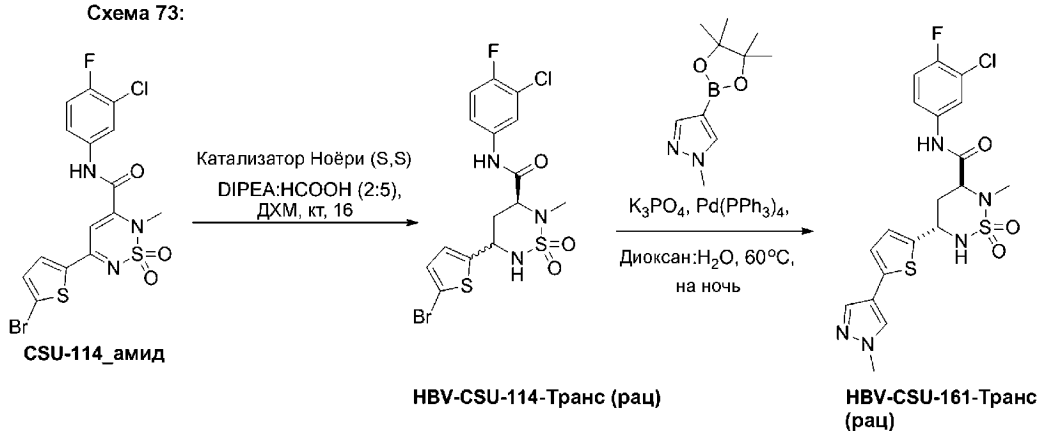
(3S,5S)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–276–Транс–ISO–II):

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–122–Транс–ISO–II** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

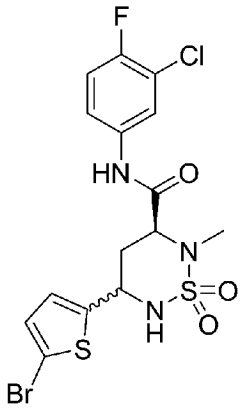
Схема 73:

Синтез транс–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–114–Транс{рац}) и транс–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–161–Транс{рац}):

Схема 73:

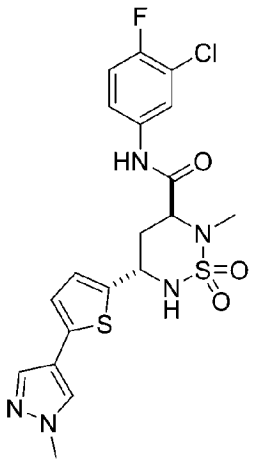


Синтез транс–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–114–Транс{рац}):



К перемешиваемому раствору соединения **CSU–114_амида** (10 г, 20,87 ммоль) и {катализатора Ноери (S, S)}, т.е. RuCl[(1S,2S)–п–TsNCH(C_6H_5)NH_2](η6–п–цимол) (5,64 мл, 2,08 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0°C добавляли DIPEA (7,2 мл, 41,74 ммоль) и муравьиную кислоту (4,8 г, 104,35 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого соединения **HBV–CSU–114–Транс(рац)** (2,6 г, 26%) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными). **Примечание**: Также наблюдали присутствие цис–изомера, который отделяли с помощью колоночной хроматографии. Стереохимия на С–3 не была подтверждена и указана на основе полученного в результате полностью восстановленного цис–продукта через 16 ч.

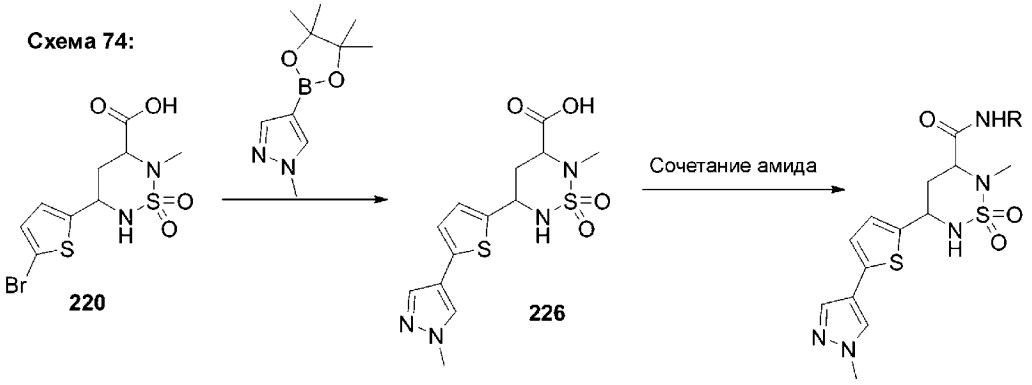
Синтез транс–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–161–Транс{рац}):

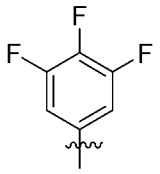
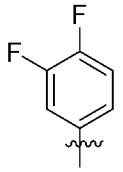
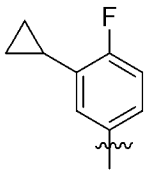
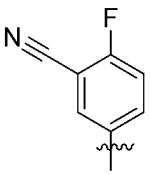
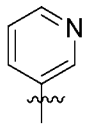


Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–114–Транс(рац)** и 1–метил–4–(4,4,5,5–тетраметил–1,3,2–диоксаборолан–2–ил)–1H–пиразола (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

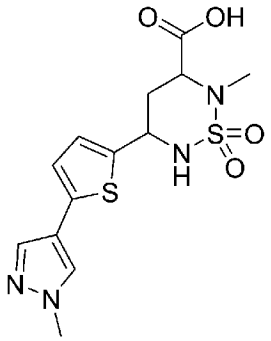
Схема 74:

Синтез амидов с использованием 1,1–диоксида 2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоновой кислоты:



Целевое соединение	Вариант R
HBV-CSU-411	
HBV-CSU-413	
HBV-CSU-415	
HBV-CSU-416	
HBV-CSU-425	

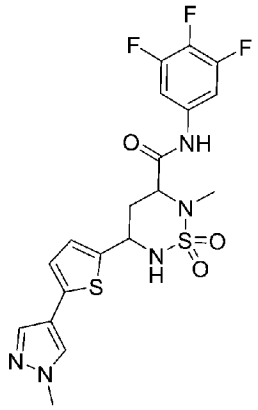
Синтез 1,1–диоксида 2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоновой кислоты (226):



К смеси бромзамещенного Соединения **220** (500 мг, 1,41 ммоль), бороновой кислоты/боронатного сложного эфира (293 мг, 1,41 ммоль) в 5 мл 1,4–диоксана:H_2O (1:1) добавляли DIPEA (0,7 мл, 4,2 ммоль), пропускали Ar в течение 15 мин, после чего добавляли $PdCl_2(PPh_3)_2$ (9 мг, 0.0141 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали досуха. Остаток собирали водой и подкисляли 2H HCl (pH 2–4), образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили с получением Соединения **226** (400 мг, 79%) в виде светло–желтого твердого вещества. **ЖХМС Вычислено для $C_{13}H_{16}N_4O_4S_2$**: 356,06; **ЖХМС наблюдаемое**: 357,6 $(M+1)^+$.

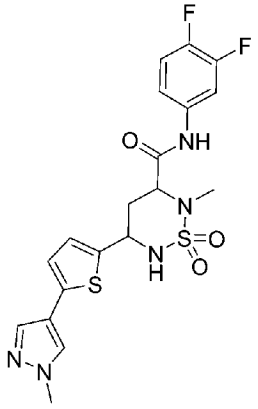
Синтез цис–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–N–(3,4,5–

трифторфенил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–411):



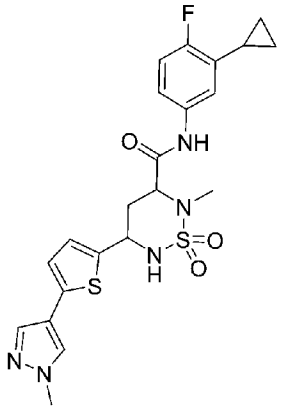
Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **226** и соответствующего амина (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез цис–N–(3,4–дифторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–413):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **226** и соответствующего амина (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

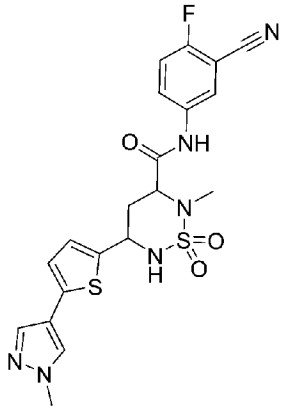
Синтез цис–N–(3–циклопропил–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–415):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике

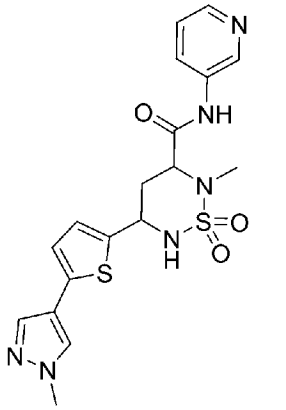
(**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **226** и соответствующего амина (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез цис–N–(3–циано–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–416):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **226** и соответствующего амина (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез цис–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–N–(пиридин–3–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–425):

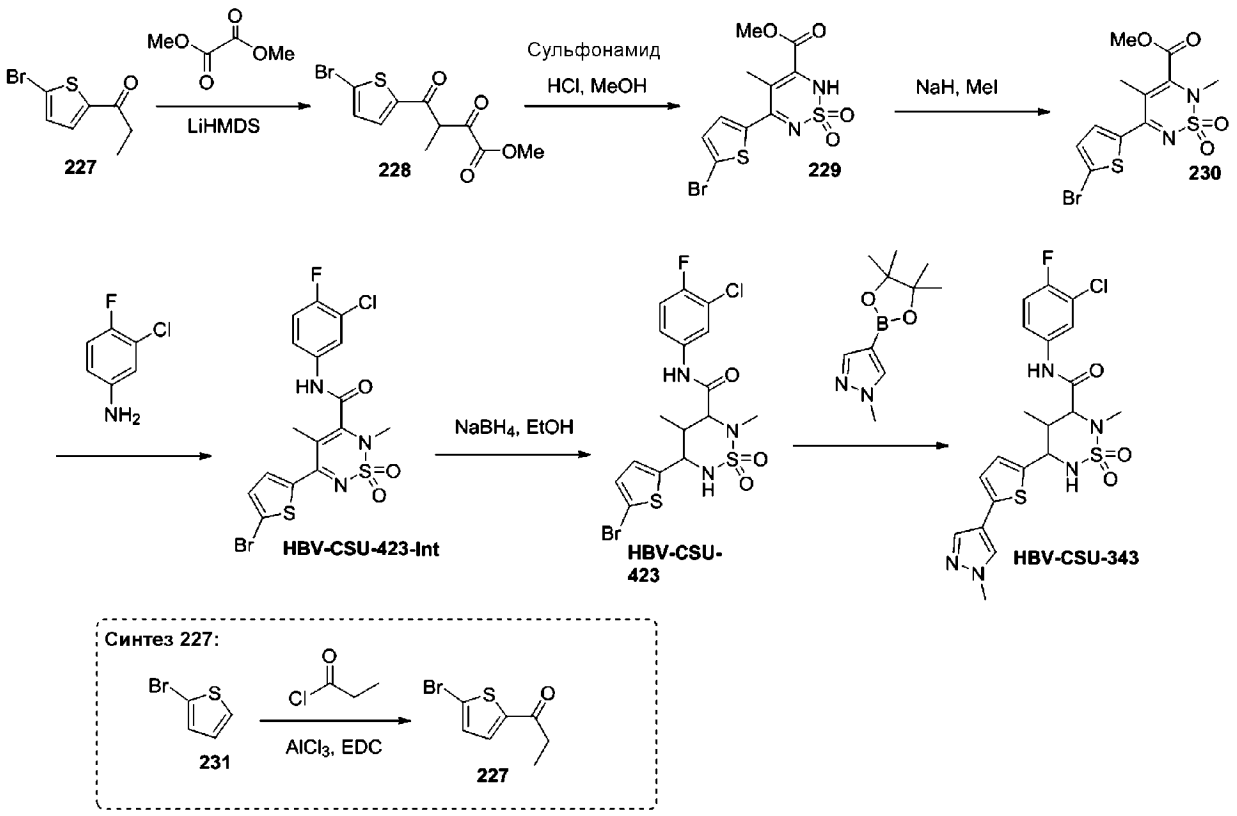


Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **226** и соответствующего амина (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

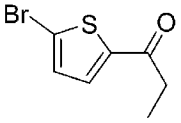
Схема 75:

Синтез рац–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2,4–диметил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида ((HBV–CSU–423) и рац–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2,4–диметил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–343):

Схема 75:

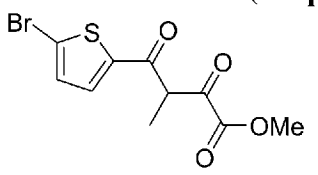


Синтез 1–(5–бромтиофен–2–ил)пропан–1–она (227):



К перемешиваемому раствору $AlCl_3$ (29,44 г, 221 ммоль) в EDC (300 мл) при 0°C добавляли пропионилхлорид (17,02 г, 184 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 мин при 0°C. К этому раствору добавляли соединение **231** (30 г, 184 ммоль) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **227** (38,20 г, 95%) в виде коричневого твердого вещества; **ТСХ**: 20% EtOAc/гексаны (R_f: 0,4); **^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6)**: δ 7,79 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J=4,0 Гц, 1H), 2,97–2,92 (м, 2H), 1,07 (т, J=7,2 Гц, 3H); **ЖХМС Вычислено для C_7H_7BrOS**: 217,94; **Наблюдаемое**: 220,80 $(M+2)^+$.

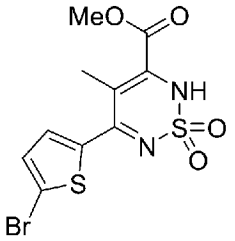
Синтез метил–4–(5–бромтиофен–2–ил)–3–метил–2,4–диоксобутаноата (228):



Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода синтеза сложного 2,4–дикетоэфира, описанного выше, с получением 12,5 г соединения

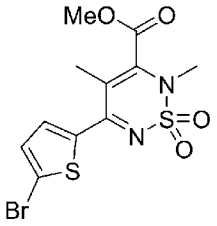
228 (45%, масштаб реакции составляет 20 г) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,3); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_9BrO_4S$**: 303,94; **Наблюдаемое**: 304,95 $(M+1)^+$.

Синтез метил–5–(5–бромтиофен–2–ил)–4–метил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (229):



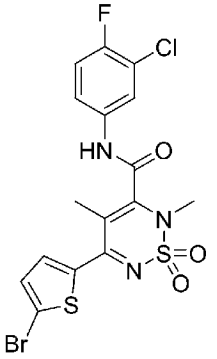
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода B для синтеза циклического сульфонамида, описанного выше, с получением 1,7 г соединения **229** (18%, масштаб реакции составляет 8 г) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 5% MeOH/ДХМ (R_f: 0,3); **ЖХМС Вычислено для $C_{10}H_9BrN_2O_4S_2$**: 363,92; **ЖХМС наблюдаемое**: 366,95 $(M+2)^+$.

Синтез метил–5–(5–бромтиофен–2–ил)–2,4–диметил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (230):



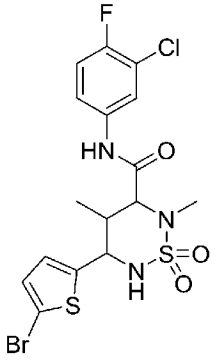
Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием общего метода A для алкилирования, описанного выше, с получением 0,32 г соединения **230** (62%, масштаб реакции составляет 1 г) в виде почти белого твердого вещества. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,2); **ЖХМС Вычислено для $C_{11}H_{11}BrN_2O_4S_2$**: 377,93; **ЖХМС наблюдаемое**: 380,8 $(M+2)^+$.

Синтез 5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2,4–диметил–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–423–Int):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод A**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **230** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

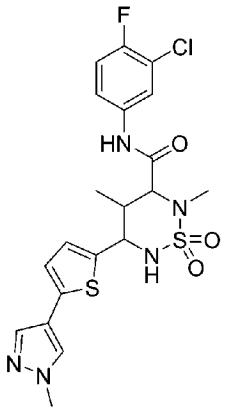
Синтез рац–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2,4–диметил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–423):



Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–423_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Примечание: ЯМР указывает на присутствие трех диастереомеров.

Синтез рац–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2,4–диметил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–343):



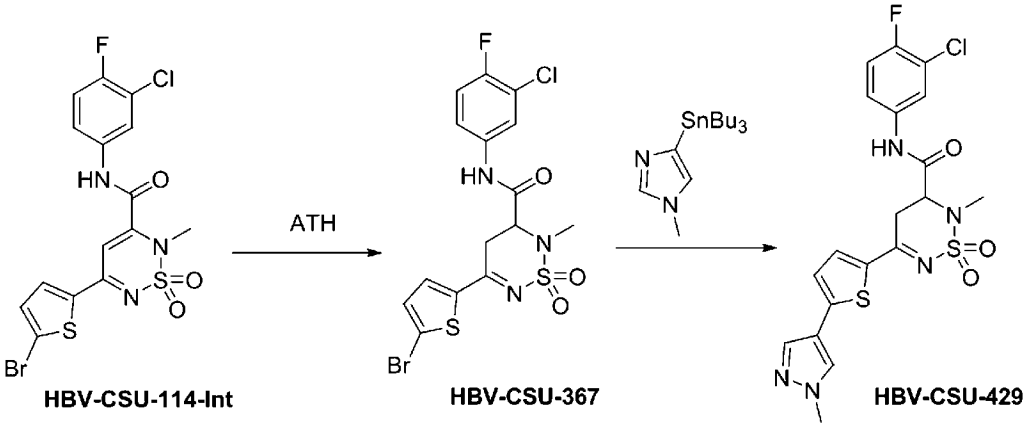
К смеси **HBV–CSU–423** (250 мг, 0,502 ммоль), соответствующей бороновой кислоты/боронатного сложного эфира (104 мг, 0,502 ммоль) в 5 мл 1,4–диоксана:H_2O (1:1) добавляли DIPEA (0,129 г, 1,00 ммоль), пропускали Ar в течение 15 мин, затем добавляли $PdCl_2(PPh_3)_2$ (4 мг, 0.005 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **HBV–CSU–343** (42 мг, 17%) (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Примечание: ЯМР указывает на присутствие трех диастереомеров.

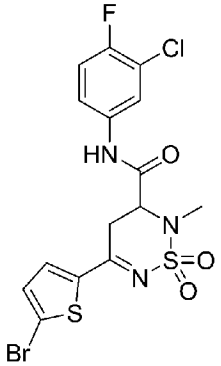
Схема 76:

Синтез 5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–3,4–

дигидро–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–367) и цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–3,4–дигидро–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–429):



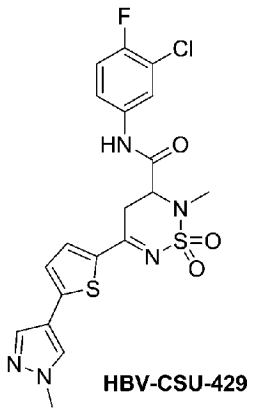
цис–5–(5–Бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2–метил–3,4–дигидро–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–367):



HBV-CSU-367

К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–114–Int** (1 г, 2,08 ммоль) в ДХМ при 0°C добавляли муравьиную кислоту (0,48 г, 10,44 ммоль), затем DIPEA (0,538 г, 4,17 ммоль), а затем катализатор Ноери (0,132 г, 0,208 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, мутный раствор перемешивали при этой температуре в течение 50 мин (до получения красного прозрачного раствора). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении (при 30°C). Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **HBV–CSU–367** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

цис–N–(3–Хлор–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–3,4–дигидро–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксид (HBV–CSU–429):



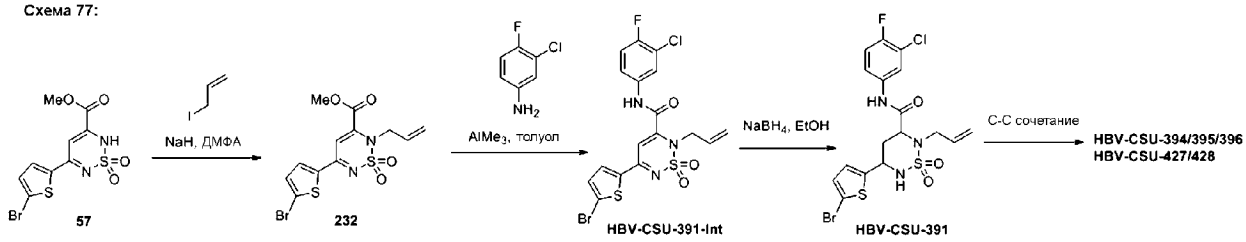
HBV-CSU-429

Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–367** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

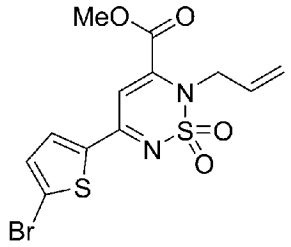
Схема 77:

Синтез цис–2–аллил–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–391), цис–2–аллил–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–394), цис–2–аллил–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–395), цис–2–аллил–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(5–(пиридин–2–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–396), цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–427) и

Схема 77:



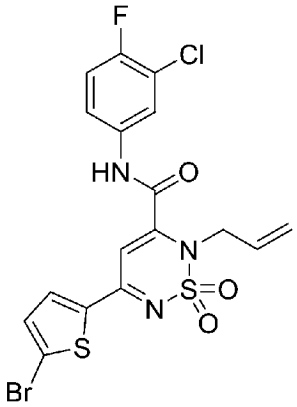
Синтез метил–2–аллил–5–(5–бромтиофен–2–ил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксилат–1,1–диоксида (232):



К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–114–Int** (10 г, 28,40 ммоль) в сухом ДМФА (100 мл) при 0°C под атмосферой Ar добавляли NaH (60% в/в в минеральном масле, 1,49 г, 62,4 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К

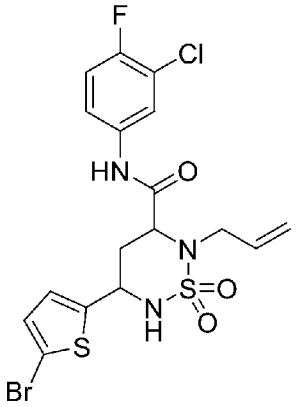
этому раствору медленно добавляли 3–иодпроп–1–ен (5,6 г, 33,89 ммоль) и перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании 10% EtOAc/гексана с получением указанного в заголовке соединения **232** (3,8 г, 34,38%) в виде бесцветного масла. **ТСХ**: 30% EtOAc/гексаны (R_f: 0,5); **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{11}BrN_2O_4S_2$**: 389,93; **ЖХМС наблюдаемое**: 392,90 $(M+2)^+$.

Синтез 2–аллил–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–391–Int):



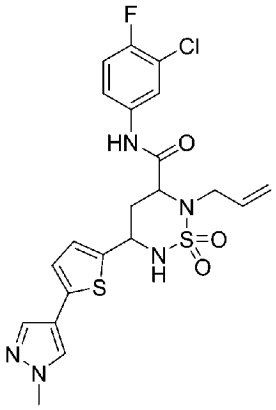
Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод А**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **232** и соответствующего амина (см. Таблицу 1 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез цис–2–аллил–5–(5–бромтиофен–2–ил)–N–(3–хлор–4–фторфенил)–2H–1,2,6–тиадиазин–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–391):



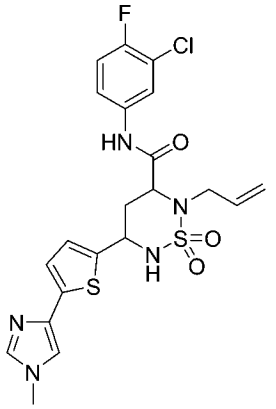
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для восстановления, при использовании соответствующего **HBV–CSU–391_Int** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез цис–2–аллил–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–394):



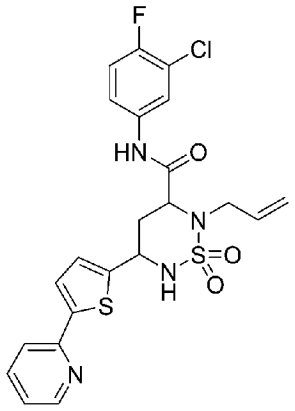
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–391** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез цис–2–аллил–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–395):



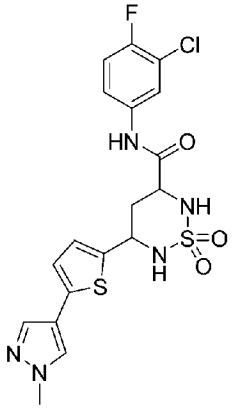
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–391** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез цис–2–аллил–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(5–(пиридин–2–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–396):



Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–391** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

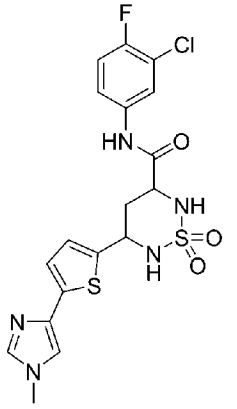
Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–427):



Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Сузуки, при использовании **HBV–CSU–391** и соответствующей бороновой кислоты (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Примечание: Это соединение получали как побочный продукт.

Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(5–(1–метил–1H–имидазол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–428):



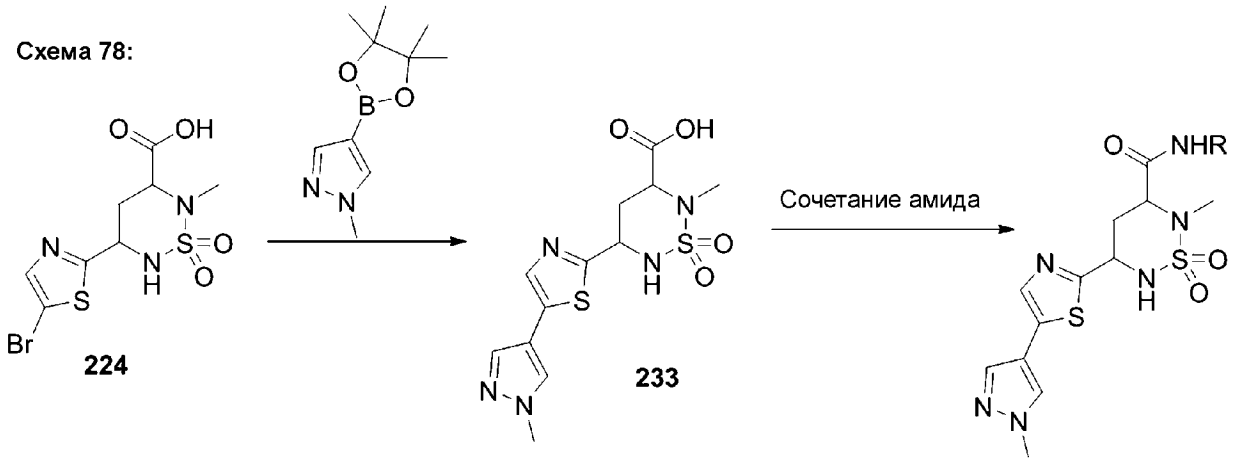
Указанные выше в заголовке соединения синтезировали согласно общей методике, описанной выше для сочетания Стилле, при использовании **HBV–CSU–391** и соответствующего станнана (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

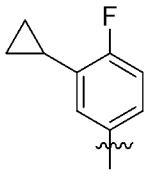
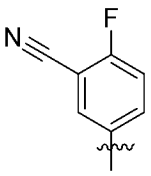
Примечание: Это соединение получали как побочный продукт.

Схема 78:

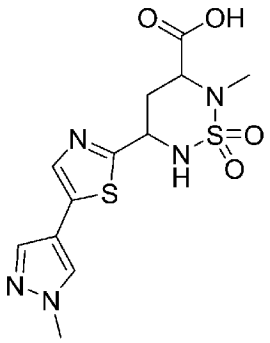
Синтез амидов с использованием 1,1–диоксида 2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоновой кислоты:

Схема 78:



Целевое соединение	Вариант R
HBV-CSU-421	
HBV-CSU-422	

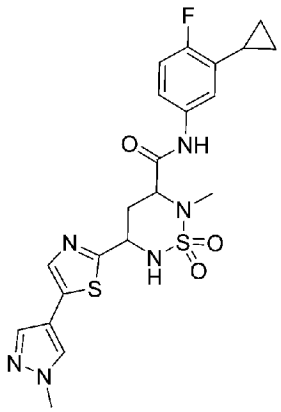
Синтез 1,1–диоксида 2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоновой кислоты (233):



К смеси бромзамещенного Соединения **224** (500 мг, 1,41 ммоль), бороновой кислоты/боронатного сложного эфира (321 мг, 1,54 ммоль) в 4 мл 1,4–диоксана:H_2O (1:1) добавляли DIPEA (543 мг, 4,21 ммоль), пропускали Ar в течение 15 мин, затем добавляли $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 мг, 0,0140 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали досуха. Остаток собирали водой и подкисляли 2H HCl (pH 2–4), образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили с получением Соединения **233** (400 мг, 80%) в виде светло–желтого твердого вещества. **ЖХМС Вычислено для $C_{12}H_{15}N_5O_4S_2$**: 357,06; **ЖХМС наблюдаемое**: 358,05 $(M+1)^+$.

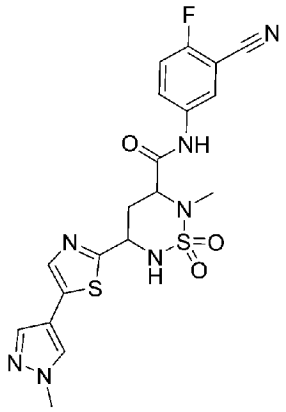
Синтез цис–N–(3–циклопропил–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–

CSU–421):



Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **233** и соответствующего амина (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Синтез цис–N–(3–циано–4–фторфенил)–2–метил–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиазол–2–ил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–422):

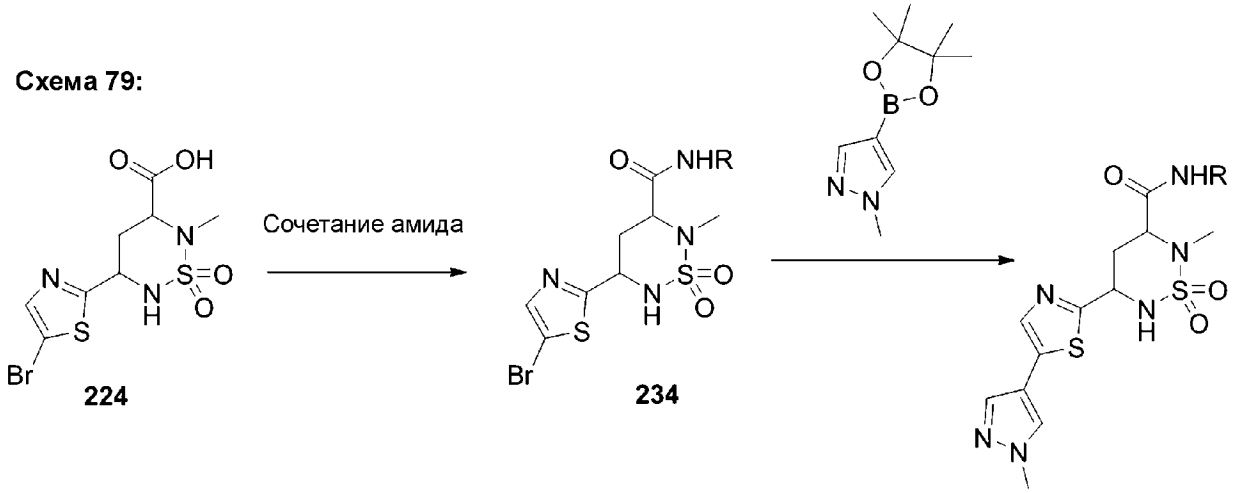


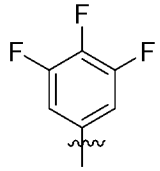
Указанное выше в заголовке соединение синтезировали согласно общей методике (**Метод B**), описанной выше для амидирования, при использовании Соединения **233** и соответствующего амина (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 79:

Синтез амидов с использованием 1,1–диоксида 5–(5–бромтиазол–2–ил)–2–метил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоновой кислоты с последующим C–C сочетанием:

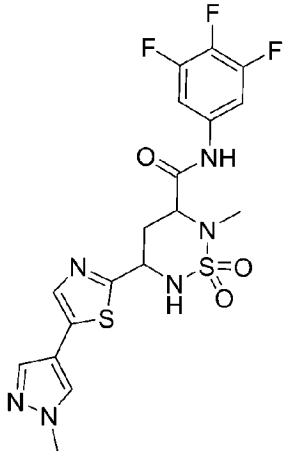
Схема 79:



Целевое соединение	Вариант R
HBV-CSU-417	

К перемешиваемому раствору вышеуказанного кислотного соединения (1 экв.) в ДХМ/ДМФА (10 об) при 0°С добавляли DIPEA (3 экв.), перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли HATU (1.5 экв.), снова перемешивали в течение 15 мин, и затем добавляли соответствующий анилин (1.2 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой со льдом и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение собирали метанолом (10 об), перемешивали в течение 15 мин, фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением требуемого соединения. **ЖХМС Вычислено для** $C_{14}H_{12}BrF_3N_4O_3S_2$: 483,95; **ЖХМС наблюдаемое**: 485,95 $(M+2)^+$.

Синтез цис–2–метил–5–(5–(1–метил–1Н–пиразол–4–ил)тиазол–2–ил)–N–(3,4,5–трифторфенил)–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–417):

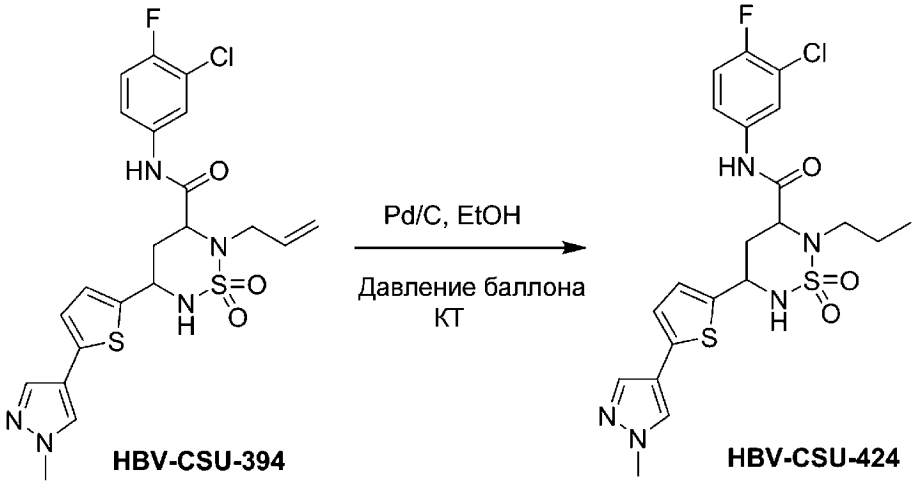


К смеси соответствующего бромзамещенного соединения для **HBV–CSU–417** (1 экв.), бороновой кислоты/боронатного сложного эфира (1,2 экв.) в 1,4–диоксане:H_2O (1:1) добавляли DIPEA (2 экв.), пропускали Ar в течение 15 мин, затем добавляли $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,005 экв.) и перемешивали при 80°С в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **HBV–CSU–417** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

Схема 80:

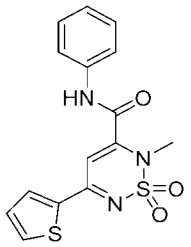
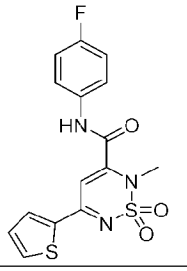
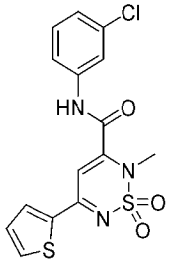
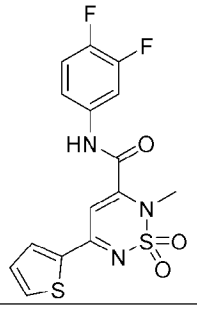
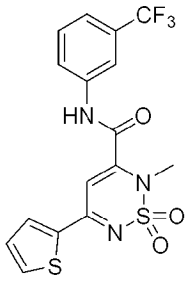
Синтез цис–N–(3–хлор–4–фторфенил)–5–(5–(1–метил–1H–пиразол–4–ил)тиофен–2–ил)–2–пропил–1,2,6–тиадиазинан–3–карбоксамид–1,1–диоксида (HBV–CSU–424):

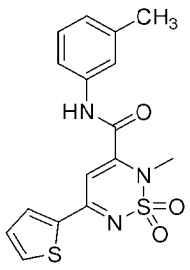
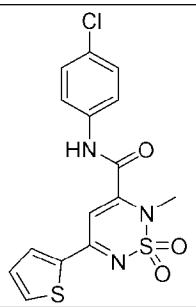
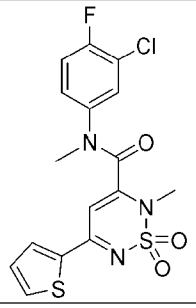
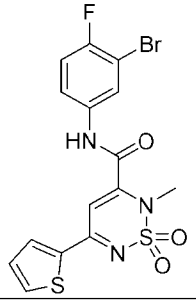
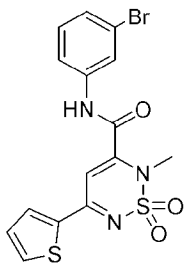
Схема 80:

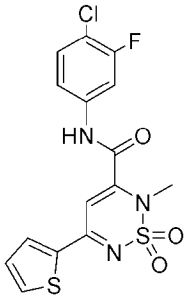
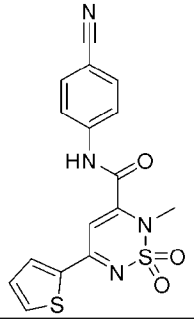
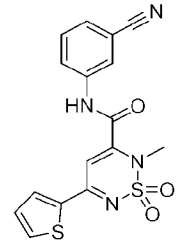
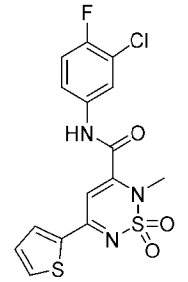
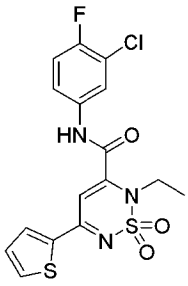


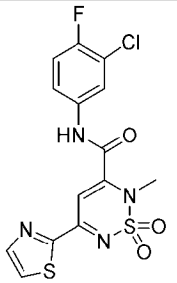
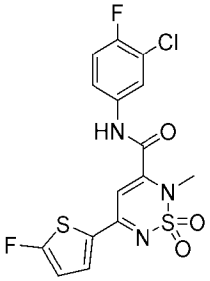
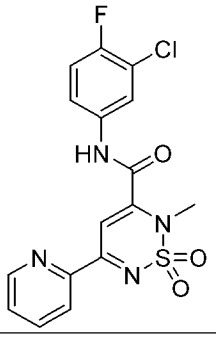
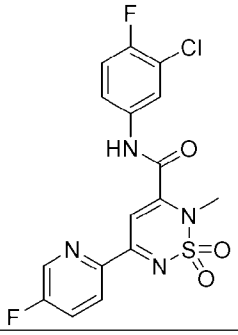
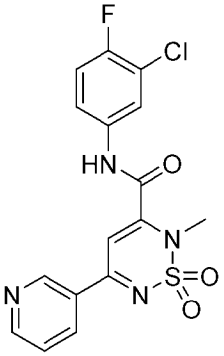
К перемешиваемому раствору соединения **HBV–CSU–394** (0,035 г, 0,068 ммоль) в этаноле (5 мл), добавляли 10% Pd/C (10% в/в носителя, 3 мг) и перемешивали реакционную смесь под атмосферой водорода (давление баллона) при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром и н–пентан, с получением указанного в заголовке соединения **HBV–CSU–424** (см. Таблицу 2 для ознакомления с аналитическими данными).

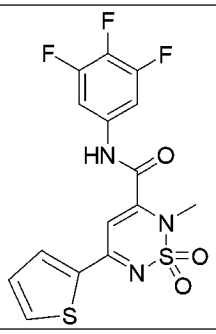
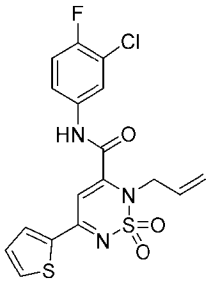
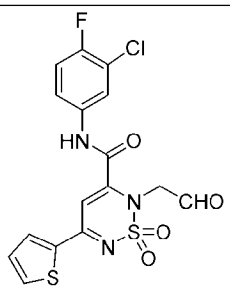
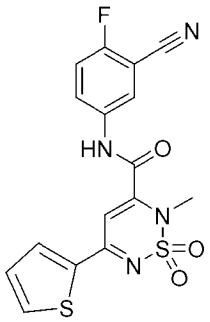
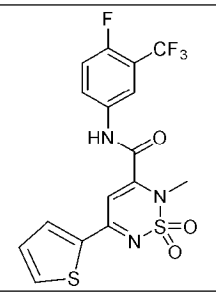
Таблица 1: Аналитические данные для HBV–CSU_Int:

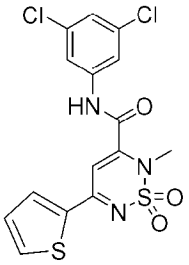
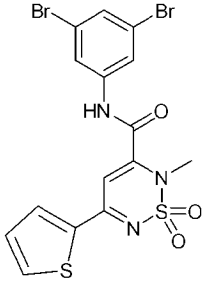
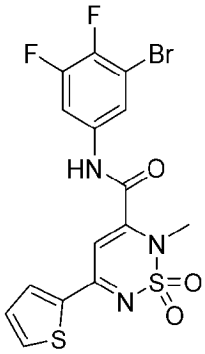
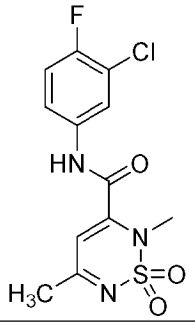
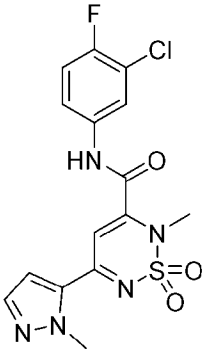
Целевое соединение	Структура	Rx. Выход (%)	Масс-спект. найдено (m/z)	Масс-спект. вычислено	^{1}H-ЯМР
HBV-CSU-006_Int		41%	347,85 (M+1)	347,04 для $C_{15}H_{13}N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,11 (с, 1H), 8,29-8,25 (м, 1H), 8,08 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,42-7,28 (м, 3H), 7,21-7,15 (м, 2H), 3,43 (с, 3H).
HBV-CSU-007_Int		33%	365,85 (M+1)	365,03 для $C_{15}H_{12}FN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,19 (с, 1H), 8,26 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,75-7,72 (м, 2H), 7,33-7,24 (м, 3H), 7,17 (с, 1H), 3,44 (с, 3H).
HBV-CSU-010_Int		37%	381,85 (M+1)	381,0 для $C_{15}H_{12}ClN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,29 (с, 1H), 8,26 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,87-7,86 (м, 1H), 7,62-7,61 (м, 1H), 7,45 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 3,45 (с, 3H).
HBV-CSU-011_Int		44%	384 (M+1)	383,02 для $C_{15}H_{11}F_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,35 (с, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,87-7,82 (м, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 7,34-7,32 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,44 (с, 3H).
HBV-CSU-012_Int		51%	415,90 (M+1)	415,03 для $C_{16}H_{12}F_3N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,42 (с, 1H), 8,24 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,13-8,12 (м, 1H), 8,09 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,32 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 3,46 (с, 3H).

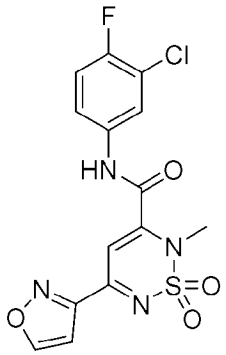
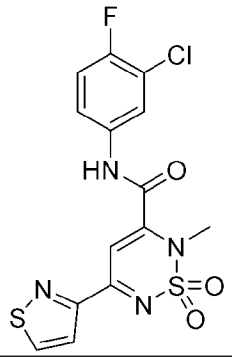
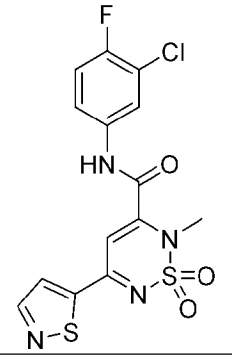
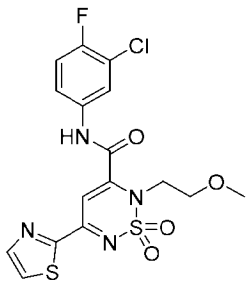
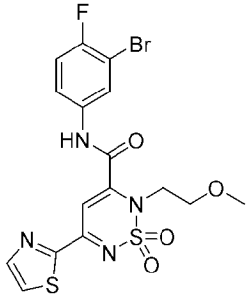
HBV-CSU-013_Int		57%	361,97 (M+1)	361,06 для $C_{16}H_{15}N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,03 (с, 1H), 8,25 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,54 (шс, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,01 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,43 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).
HBV-CSU-014_Int		77%	381,0 (M+1)	381,85 для $C_{15}H_{12}ClN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,26 (с, 1H), 8,26 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,33-7,32 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,44 (с, 3H).
HBV-CSU-015_Int		53%	413,95 (M+1)	413,01 для $C_{16}H_{13}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 8,03 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,90-7,86 (м, 1H), 7,62-7,42 (м, 2H), 7,27 (т, J=4,0 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,36 (с, 3H).
HBV-CSU-016_Int		45%	445,65 (M+2)	442,94 для $C_{15}H_{11}BrFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,29 (с, 1H), 8,25 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,11-8,09 (м, 2H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,47 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,32 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,45 (с, 3H).
HBV-CSU-017_Int		50%	426 (M+1)	424,95 для $C_{15}H_{12}BrN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,28 (с, 1H), 8,26 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 3H), 7,20 (с, 1H), 3,45 (с, 3H).

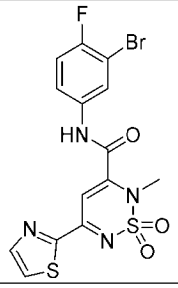
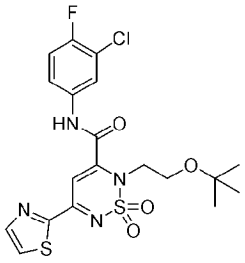
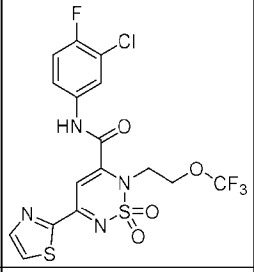
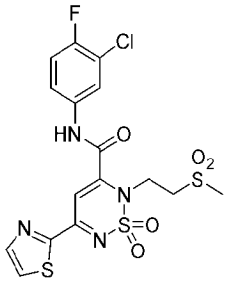
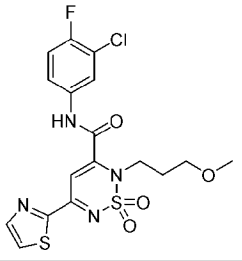
HBV-CSU-018_Int		51%	400,0 (M+1)	398,99 для $C_{15}H_{11}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,47 (с, 1H), 8,26 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=11,2, 4,0 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,53-7,52 (м, 1H), 7,33 (т, J=4,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 3,45 (с, 3H).
HBV-CSU-019_Int		-	372,90 (M+1)	372,04 для $C_{16}H_{12}N_4O_3S_2$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-020_Int		64%	372,90 (M+1)	372,04 для $C_{16}H_{12}N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,43 (с, 1H), 8,25 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,16-8,15 (м, 1H), 8,10 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,34 (т, J=4,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 3,46 (с, 3H).
HBV-CSU-023_Int		58%	399,91 (M+1)	398,99 для $C_{15}H_{11}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,31 (с, 1H), 8,25 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,49 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,45 (с, 3H).
HBV-CSU-024_Int		54%	413,85 (M+1)	413,01 для $C_{16}H_{13}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,34 (с, 1H), 8,24 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=5 Гц, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,48 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 3,87 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,6 Гц, 3H).

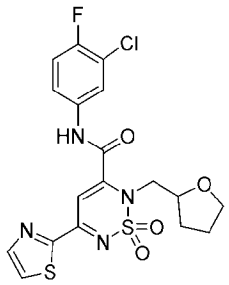
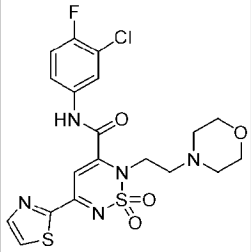
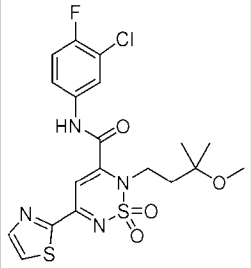
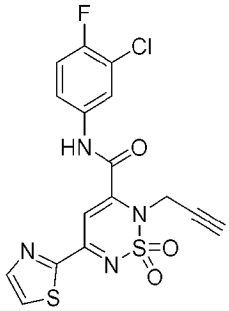
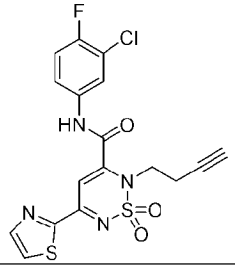
HBV-CSU-027_Int		–	400,90 (M+1)	399,99 для $C_{14}H_{10}ClFN_4O_3S_2$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-029_Int		51%	417,85 (M+1)	416,98 для $C_{15}H_{10}ClF_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,32 (с, 1H), 8,11 (т, J=4,0 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 8,11 (т, J=4,0 Гц, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,50 (т, J=0,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 3,44 (с, 3H).
HBV-CSU-031_Int		–	395,25 (M+1)	394,03 для $C_{16}H_{12}ClFN_4O_3S$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-032_Int		100%	413,25 (M+1)	412,02 для $C_{16}H_{11}ClF_2N_4O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,40 (с, 1H), 8,82 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 8,03-7,98 (м, 2H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,49 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 3,53 (с, 3H).
HBV-CSU-033_Int		–	395 (M+1)	394,03 для $C_{16}H_{12}ClFN_4O_3S$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.

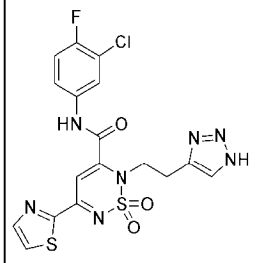
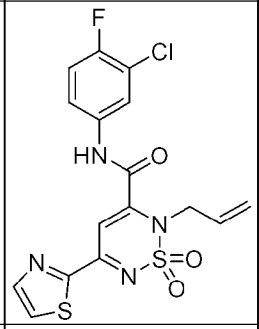
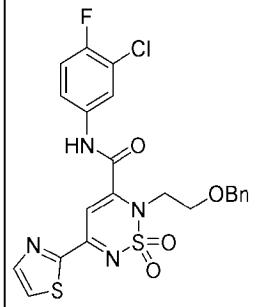
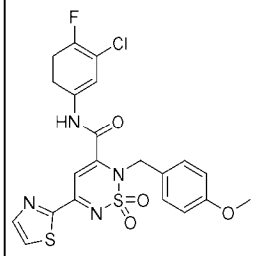
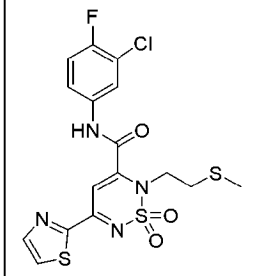
HBV-CSU-036_Int		71%	401,80 (M+1)	401,01 для $C_{15}H_{10}F_3N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,50 (с, 1H), 8,26-8,25 (м, 1H), 8,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,65-7,61 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 3,45 (с, 3H).
HBV-CSU-040_Int		64%	426,00 (M+1)	425,01 для $C_{16}H_{13}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,30 (с, 1H), 8,29 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,96-7,93 (м, 1H), 7,62-7,61 (м, 1H), 7,49 (т, J=11,2 Гц, 1H), 7,34 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,95-5,80 (м, 1H), 5,24-5,19 (м, 2H), 4,52 (д, J=6,0 Гц, 2H).
HBV-CSU-041_Int		–	–	–	Реакцию контролировали с помощью ТСХ (окрашивание ДНФГ) и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-045_Int		64%	391,06 (M+1)	390,03 для $C_{16}H_{11}FN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,45 (с, 1H), 8,24 (дд, J =4,0, 0,8 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=4,8, 0,8 Гц, 1H), 8,01-7,96 (м, 1H), 7,62 (т, J=11,2 Гц, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,45 (с, 3H).
HBV-CSU-046_Int		–	434 (M+1)	433,02 для $C_{16}H_{11}F_4N_3O_3S_2$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.

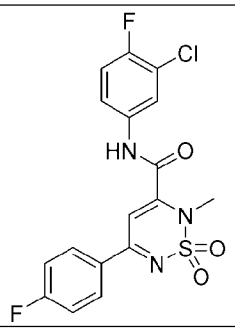
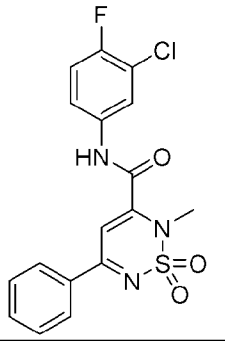
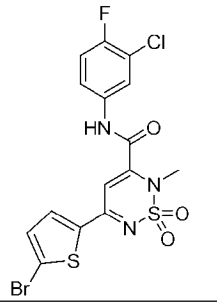
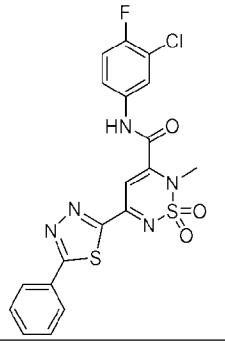
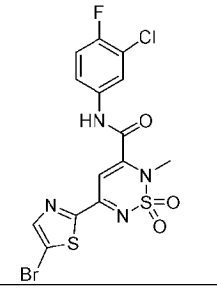
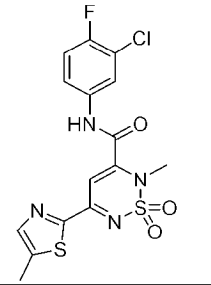
HBV-CSU-047_Int		57%	416,21 (M+1)	414,96 для $C_{15}H_{11}Cl_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,41 (с, 1H), 8,25 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,78-7,76 (м, 2H), 7,49-7,48 (м, 1H), 7,34 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 3,46 (с, 3H).
HBV-CSU-048_Int		-	505,80 (M+2)	502,86 для $C_{15}H_{11}Br_2N_3O_3S_2$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-049_Int		55%	461,94 (M+1)	460,93 для $C_{15}H_{10}BrF_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,38 (с, 1H), 8,21-8,07 (м, 2H), 7,81-7,79 (м, 2H), 7,32-7,29 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 3,42 (с, 3H).
HBV-CSU-050_Int		70%	332,05 (M+1)	331,02 для $C_{12}H_{11}ClFN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,20 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,48 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).
HBV-CSU-054_Int		71%	397,90 (M+1)	397,04 для $C_{15}H_{13}ClFN_5O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,30 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,67-7,61 (м, 2H), 7,50 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,48 (с, 3H).

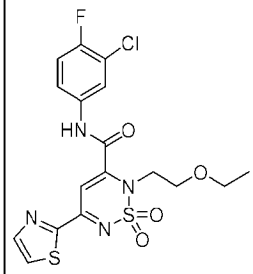
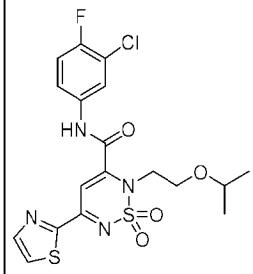
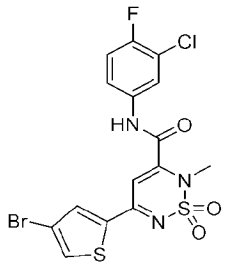
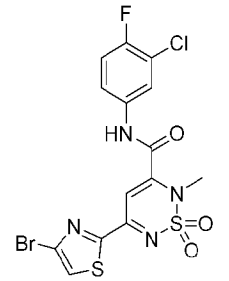
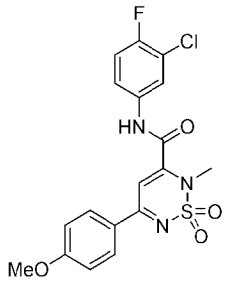
HBV-CSU-055_Int		15%	383,01 (M-1)	384,01 для $C_{14}H_{10}ClFN_4O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,36 (с, 1H), 9,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,49 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,54 (с, 3H).
HBV-CSU-056_Int		51%	400,90 (M+1)	399,99 для $C_{14}H_{10}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 9,09 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,49 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H).
HBV-CSU-057_Int		72%	398,90 (M-1)	399,99 для $C_{14}H_{10}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,40 (с, 1H), 8,82 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,51 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,52 (с, 3H).
HBV-CSU-058_Int		49%	445 (M+1)	444,01для $C_{16}H_{14}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,36 (с, 1H), 8,31-8,24 (м, 2H), 7,95 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,63-7,62 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,22-4,20 (м, 2H), 3,55-3,53 (м, 2H), 3,15 (с, 3H).
HBV-CSU-059_Int		44%	489 (M+1)	487,96 для $C_{16}H_{14}BrFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,38 (с, 1H), 8,33-8,24 (м, 2H), 8,11-8,08 (м, 1H), 7,69-7,63 (м, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,23-4,20 (м, 2H), 3,55-3,53 (м, 2H), 3,15 (с, 3H).

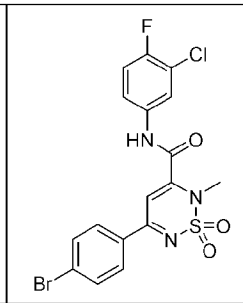
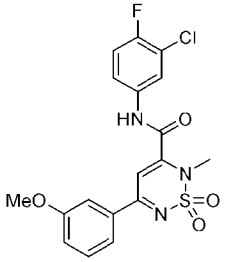
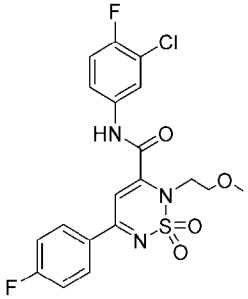
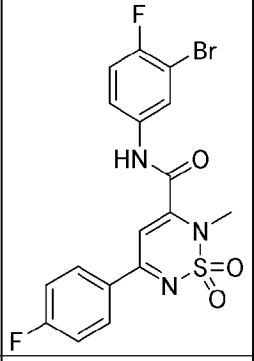
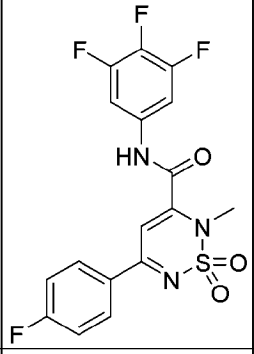
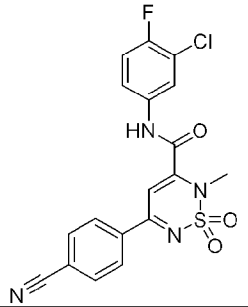
HBV-CSU-060_Int		-	444,90 (M+1)	443,94 для $C_{14}H_{10}BrFN_4O_3S_2$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-071_Int		62%	431,1 (M+1) дез-бутил	486,06 для $C_{19}H_{20}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,21 (с, 1H), 8,31 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,48 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 4,23 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,52 (т, J=5,1 Гц, 2H), 0,99 (с, 9H).
HBV-CSU-072_Int		30%	499,00 (M+1)	497,98 для $C_{16}H_{11}ClF_4N_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,46 (с, 1H), 7,96 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,61-7,58 (м, 1H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 2H), 4,50-4,30 (м, 4H).
HBV-CSU-073_Int		53%	493,10 (M+1)	491,98 для $C_{16}H_{14}ClFN_4O_5S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,43 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,28 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,49 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 4,40 (т, J=7,7 Гц, 2H), 3,69-3,64 (м, 2H), 3,09 (с, 3H).
HBV-CSU-077_Int		47%	459,05 (M+1)	458,03 для $C_{17}H_{16}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 7,76-7,74 (м, 2H), 7,48-7,38 (м, 1H), 7,32-7,24 (м, 3H), 6,20 (с, 1H), 3,30-3,28 (м, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,99-2,84 (м, 2H), 1,69-1,65 (м, 2H).

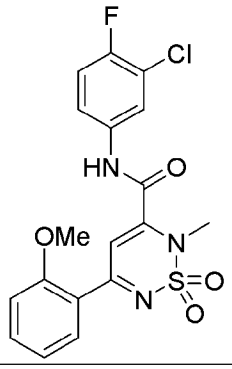
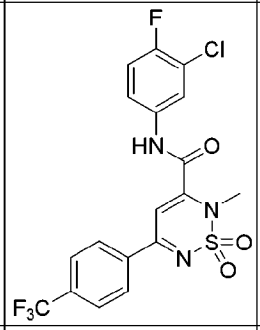
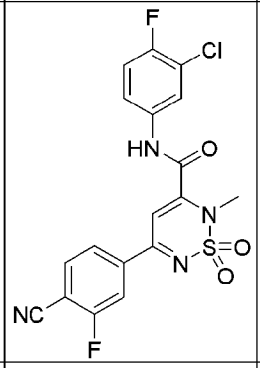
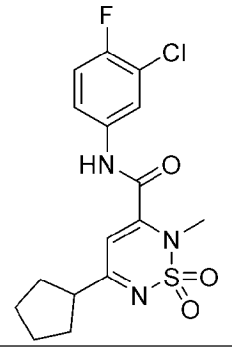
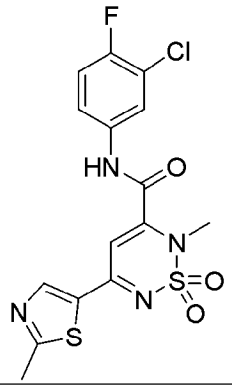
HBV-CSU-079_Int		31%	-	470,03 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,41 (с, 1H), 8,31 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,27 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,69-7,63 (м, 1H), 7,47 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,81-4,73 (м, 1H), 4,17-4,01 (м, 2H), 3,57-3,48 (м, 1H), 3,44-3,37 (м, 1H), 1,97-1,89 (м, 1H), 1,78-1,52 (м, 3H).
HBV-CSU-082_Int		39%	500,20 (M+1)	499,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,38 (с, 1H), 8,31 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,50 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,13 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,40-3,36 (м, 4H), 2,60 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,32-2,28 (м, 4H).
HBV-CSU-083_Int		10%	-	486,06 для $C_{19}H_{20}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,48 (с, 1H), 8,30 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,50 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 3,98-3,89 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,03-1,97 (м, 2H), 1,07 (с, 6H).
HBV-CSU-089_Int		44%	425 (M+1)	423,99 для $C_{16}H_{10}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,5 (с, 1H), 8,34-8,32 (м, 1H), 8,29-8,28 (м, 1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,65-7,63 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,02 (т, J=7,2,0 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 3,59 (с, 1H).
HBV-CSU-090_Int		-	439,1 (M+1)	438,00 для $C_{17}H_{12}ClFN_4O_3S_2$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.

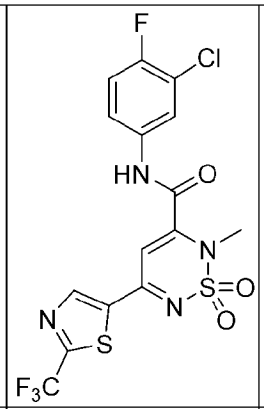
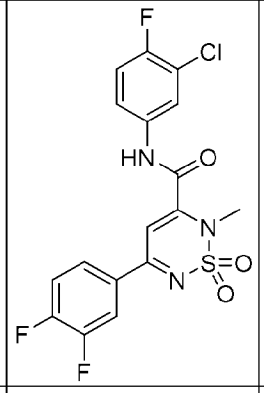
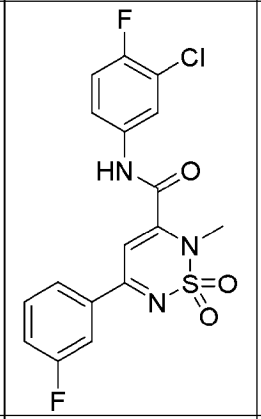
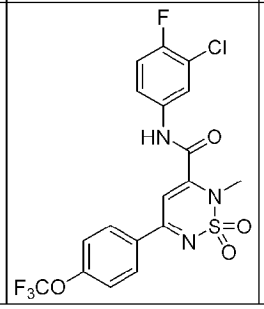
HBV-CSU-092_Int		24%	482,20 (M+1)	481,02 для $C_{17}H_{13}ClFN_7O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 15,11-14,59 (м, 1H), 11,36-11,27 (м, 1H), 8,31 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,97-7,88 (м, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,48 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 1H), 4,26-4,22 (м, 2H), 3,20 (т, J=8,0 Гц, 2H).
HBV-CSU-094_Int		37%	426,90 (M+1)	426,00 для $C_{16}H_{12}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,40 (с, 1H), 8,32-8,25 (м, 2H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,97-5,90 (м, 1H), 5,27-5,21 (м, 2H), 4,61-4,59 (м, 2H).
HBV-CSU-095_Int	 HBV-CSU-095-Int	65%	–	520,04 для $C_{22}H_{18}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,3 (с, 1H), 8,24 (д, J=2, ,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,92-7,88 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,45 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,22-7,12 (м, 5H), 4,43 (с, 2H), 4,32-4,24 (м, 2H), 3,65-3,61 (м, 2H).
HBV-CSU-108_Int		46%	–	506,03 для $C_{21}H_{16}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,16 (с, 1H), 8,32-8,23 (м, 2H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,23-7,18 (м, 4H), 6,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,68 (с, 3H).
HBV-CSU-109_Int		50%	459,20 (M-1)	459,99 для $C_{16}H_{14}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,49 (с, 1H), 8,31 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,8 Гц, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,48 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 4,16 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,85 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,97 (с, 3H).

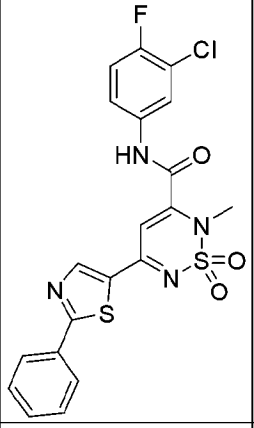
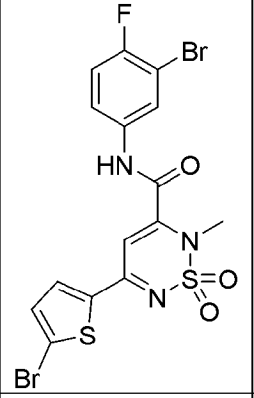
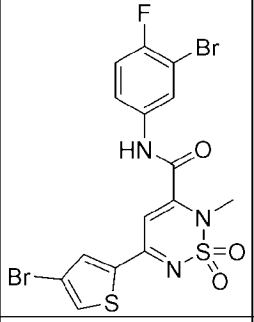
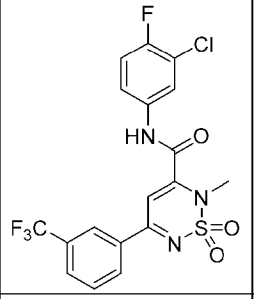
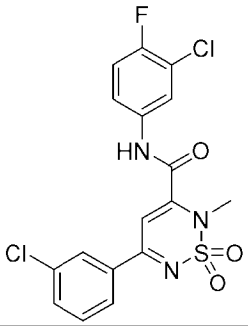
HBV-CSU-112_Int		-	412,00 (M+1)	411,03 для $C_{17}H_{12}ClF_2N_3O_3S$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-113_Int		-	393,90 (M+1)	393,04 для $C_{17}H_{13}ClFN_3O_3S$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-114_Int		50%	479,90 (M+1)	476,90 для $C_{15}H_{10}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,34 (с, 1H), 8,10 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,97 (дд, J =6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 3,45 (с, 3H).
HBV-CSU-120_Int		44%	478,05 (M+1)	477,01 для $C_{19}H_{13}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,45 (с, 1H), 8,15-8,13 (м, 2H), 8,00-7,98 (м, 1H), 7,67- 7,60 (м, 4H), 7,50 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 3,58 (с, 3H).
HBV-CSU-122_Int (**HBV-CSU-435**)		35%	479,10 (M+1)	477,90 для $C_{14}H_9BrClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,40 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 3,53 (с, 3H).
HBV-CSU-123_Int		72%	415,10 (M+1)	414,00 для $C_{15}H_{12}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,38 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 2H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,49 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).

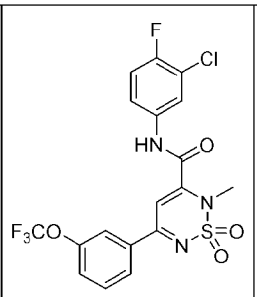
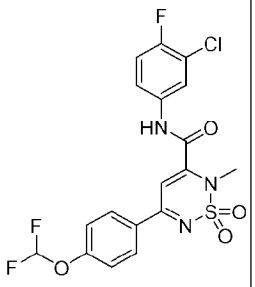
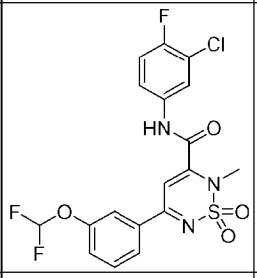
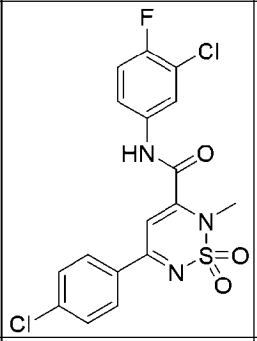
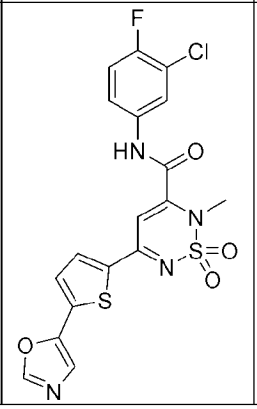
HBV-CSU-142_Int		34%	459,10 (M+1)	458,03 для $C_{17}H_{16}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,29 (с, 1H), 8,31 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=6,7, 2,5 Гц, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,48 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,26 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,59 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,34 (к, J=7,1 Гц, 2H), 0,93 (т, J=6,9 Гц, 3H).
HBV-CSU-143_Int		42%	473,10 (M+1)	472,04 для $C_{18}H_{18}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,22 (с, 1H), 8,30 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,48 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,24 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,59 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,51-3,43 (м, 1H), 0,93 (д, J=6,0 Гц, 6H).
HBV-CSU-146_Int		78%	480,20 (M+2)	476,90 для $C_{15}H_{10}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,29 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 3,47 (с, 3H).
HBV-CSU-150_Int		21%	481,1 (M+2)	477,90 для $C_{14}H_9BrClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,37 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 3,54 (с, 3H).
HBV-CSU-200_Int		47%	424,05 (M+1)	423,05 для $C_{18}H_{15}ClFN_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,28 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,00-7,97 (м, 1H), 7,67-7,47 (м, 1H), 7,14 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,46 (с, 3H).

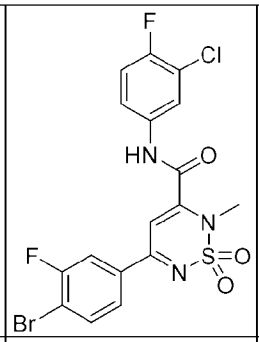
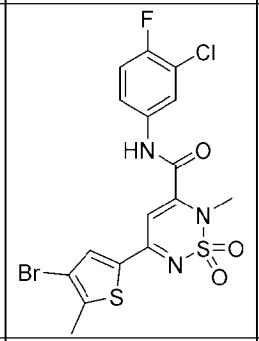
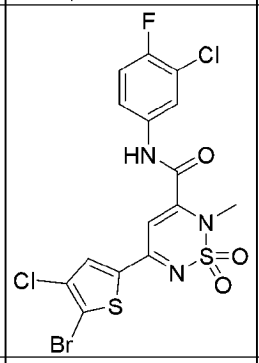
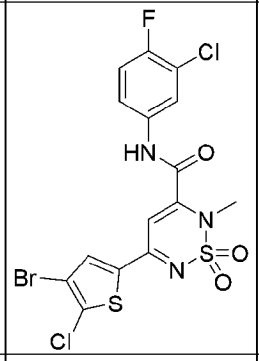
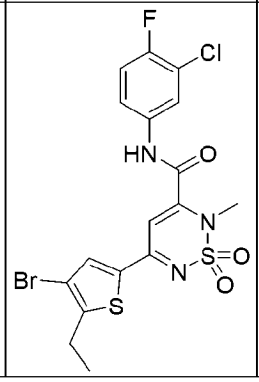
HBV-CSU-202_Int		68%	473,95 (M+2)	470,95 для $C_{17}H_{12}BrClFN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,30 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,81 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 3,49 (с, 3H);
HBV-CSU-204_Int		35%	423,95 (M+1)	423,05 для $C_{18}H_{15}ClFN_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,27 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 7,62-7,60 (м, 2H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,46 (с, 3H).
HBV-CSU-210_Int		–	456,30 (M+1)	455,05 для $C_{19}H_{16}ClF_2N_3O_4S$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-211_Int		38%	456,30 (M+1)	454,98 для C17H12BrF2N3O3S	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,28 (с, 1H), 8,27-8,23 (м, 2H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,53-7,40 (м, 4H), 7,22 (с, 1H), 3,59 (с, 3H).
HBV-CSU-212_Int		–	414,30 (M+1)	413,05 для C17H11F4N3O3S	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-213_Int		57%	419 (M+1)	418,03 для $C_{18}H_{12}ClFN_4O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,32 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,00 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,49 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 3,53 (с, 3H).

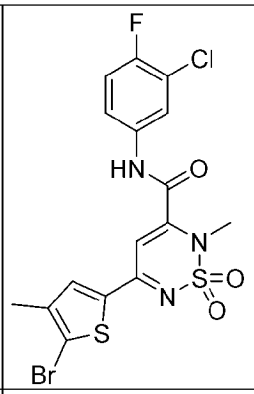
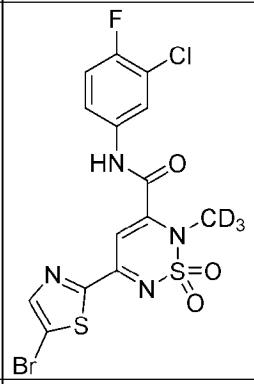
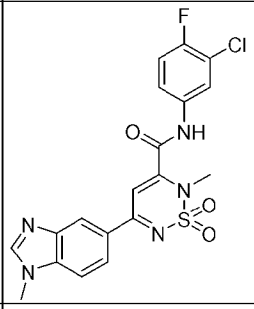
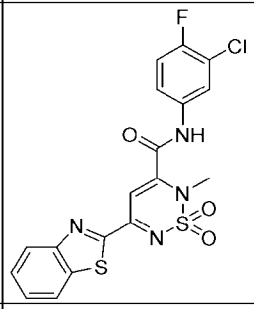
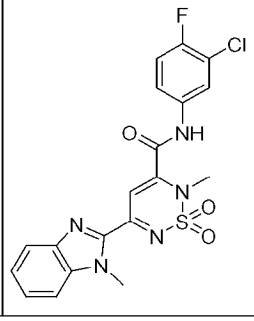
HBV-CSU-215_Int		-	424 (M+1)	423,05 для C18H15ClFN3O4S	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-217_Int		32%	462,10 (M+1)	461,02 для $C_{18}H_{12}ClF_4N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,34 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,99-7,96 (м, 3H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,51 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,53 (с, 3H).
HBV-CSU-221_Int		67%	436,80 (M+1)	436,02 для C18H11ClF2N4O3S	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,30 (с, 1H), 8,29-8,26 (м, 1H), 8,19-8,16 (м, 1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,65-7,60 (м, 2H), 7,51 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 3,54 (с, 3H).
HBV-CSU-222_Int		33%	386 (M+1)	385,07 для C16H17ClFN3O3S	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,40 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 6,43 (с, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,04-3,00 (м, 1H), 1,96-1,92 (м, 2H), 1,71-1,61 (м, 6H).
HBV-CSU-224_Int		42%	415,10 (M+1)	414,00 для $C_{15}H_{12}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,31 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,51 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 3,46 (с, 3H), 2,77 (с, 3H).

HBV-CSU-226_Int		48%	466,90 (M-1)	467,97 для $C_{15}H_9ClF_4N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,40 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,52 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 3,53 (с, 3H).
HBV-CSU-230_Int		-	429,95 (M+1)	429,02 для $C_{17}H_{11}ClF_3N_3O_3S$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-231_Int		-	412,10 (M+1)	411,03 для $C_{17}H_{12}ClF_2N_3O_3S$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-232_Int		-	477,95 (M+1)	477,02 для $C_{18}H_{12}ClF_4N_3O_4S$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.

HBV-CSU-235-Int		47%	477,10 (M+1)	476,04 для C20H14ClFN4O3S2	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,37 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,09 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 2H), 8,00 (дд, J =6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,63-7,55 (м, 3H), 7,51 (т, J=9,5 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 3,49 (с, 3H).
HBV-CSU-257_Int		–	523,85 (M+2)	520,85 для $C_{15}H_{10}Br_2FN_3O_3S_2$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-258_Int		–	523,85 (M+2)	520,85 для $C_{15}H_{10}Br_2FN_3O_3S_2$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-259-Int		–	462,10 (M+1)	461,02 для $C_{18}H_{12}ClFN_4O_3S$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-261_Int		53%	427,95 (M+1)	427,00 для $C_{17}H_{12}Cl_2FN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,31 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,00-7,98 (м, 1H), 7,76-7,75 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 2H), 7,48 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 3,51 (с, 3H).

HBV-CSU-262_Int		42%	478,00 (M+1)	477,02 для $C_{18}H_{12}ClF_4N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,33 (с, 1H), 8,21 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,77-7,61 (м, 3H), 7,49 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,53 (с, 3H).
HBV-CSU-263_Int		25%	460,40 (M+1)	459,03 для $C_{18}H_{13}ClF_3N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,30 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,2 Гц, 2H), 8,01-7,98 (м, 1H), 7,67-7,60 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 2H), 7,36 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 3,50 (с, 3H).
HBV-CSU-264_Int		9.3%	460,00 (M+1)	459,03 для $C_{18}H_{13}ClF_3N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,33 (с, 1H), 8,07-7,90 (м, 3H), 7,69-7,35 (м, 5H), 7,25 (с, 1H), 3,52 (с, 3H).
HBV-CSU-265_Int		56%	428,05 (M+1)	427,00 для $C_{17}H_{12}Cl_2FN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,30 (с, 1H), 8,15 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,66-7,60 (м, 3H), 7,47 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 3,47 (с, 3H).
HBV-CSU-269_Int		64%	467,10 (M+1)	466,00 для $C_{18}H_{12}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,41 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,31 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,01-7,98 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,69-7,63 (м, 1H), 7,51 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 3,47 (с, 3H).

HBV-CSU-283_Int		37%	492 (M+1)	488,94 для $C_{17}H_{11}BrClF_2N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,3 (с, 1H), 8,15-8,12 (м, 1H), 7,98-7,92 (м, 3H), 7,65-7,47 (м, 1H), 7,49 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 3,49 (с, 3H).
HBV-CSU-304_Int		46%	494,05 (M+2)	490,92 для $C_{16}H_{12}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,33 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,97 (дд, J=7,2, 2,4 Гц, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,50 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,48 (с, 3H).
HBV-CSU-329_Int		70%	514,30 (M+2)	510,86 для $C_{15}H_9BrCl_2FN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,32 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,63-7,62 (м, 1H), 7,51 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 3,48 (с, 3H).
HBV-CSU-330_Int		49%	514,30 (M+2)	510,86 для $C_{15}H_9BrCl_2FN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,31 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,51 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 3,48 (с, 3H).
HBV-CSU-334_Int		84%	508,40 (M+2)	504,93 для $C_{17}H_{14}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,26 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,49 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 2,81 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 2H).

HBV-CSU-335_Int		-	493,84 (M+2)	490,92 для $C_{16}H_{12}BrClFN_3O_3S_2$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-336_Int		75%	483,95 (M+2)	480,92 для $C_{14}H_6D_3BrClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,37 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,62-7,53 (м, 1H), 7,48 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H).
HBV-CSU-360_Int		-	448,10	447,06 для $C_{19}H_{15}ClFN_5O_3S$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-364_Int		-	451,10 (M+2)	450,00 для $C_{18}H_{12}ClFN_4O_3S_2$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.
HBV-CSU-368_Int		46%	448,05 (M+1)	447,06 для $C_{19}H_{15}ClFN_5O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,42 (с, 1H), 7,99 (д, J =4,4 Гц, 1H), 7,81 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64-7,62 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,57 (с, 3H).

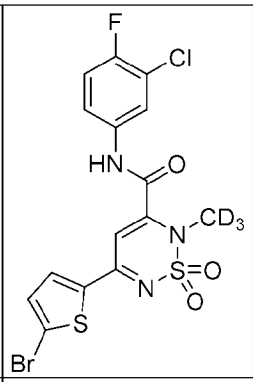
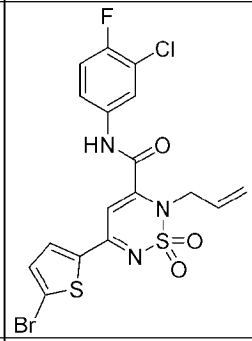
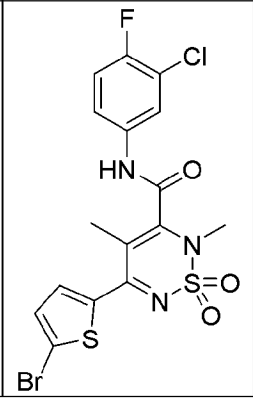
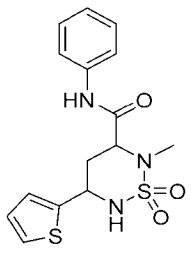
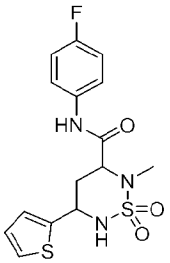
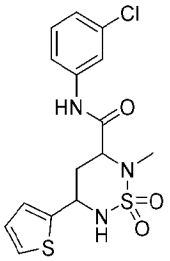
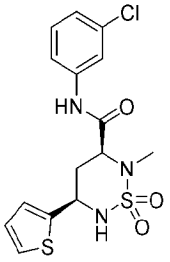
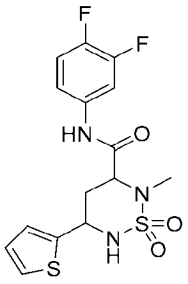
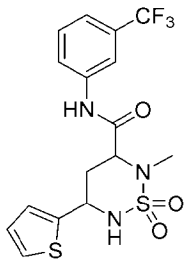
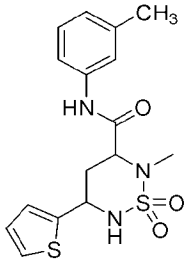
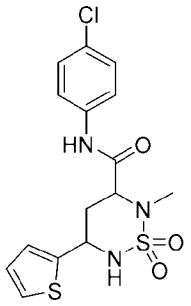
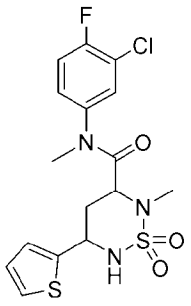
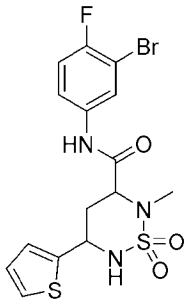
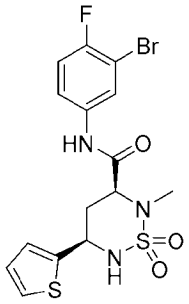
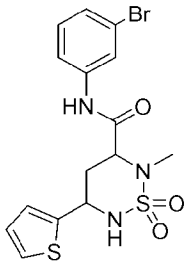
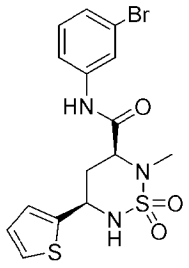
HBV-CSU-370_Int		61%	483,05 (M+2)	479,92 для $C_{15}H_7D_3BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,32 (с, 1H), 8,09 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,65-7,63 (м, 1H), 7,62-7,47 (м, 2H), 7,18(с, 1H).
HBV-CSU-391_Int		61%	506 (M+2)	502,92 для $C_{17}H_{12}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,31 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 5,94-5,87 (м, 1H), 5,24-5,19 (м, 2H), 4,54-4,52 (м, 2H).
HBV-CSU-423_Int		-	494 (M+2)	490,92 для $C_{16}H_{12}BrClFN_3O_3S_2$	Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и использовали неочищенное промежуточное соединение в следующей стадии.

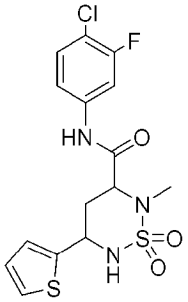
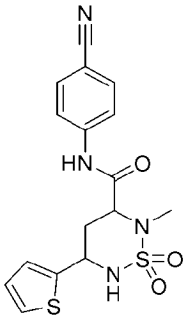
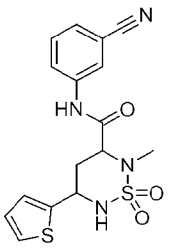
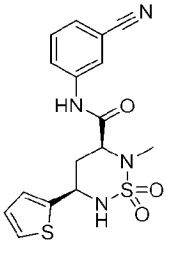
Таблица 2: Аналитические данные для рацемических HBV–CSU и чистых энантиомеров:

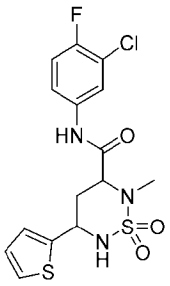
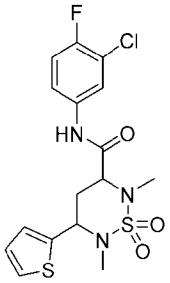
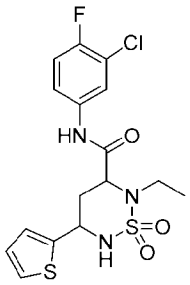
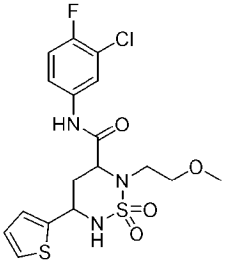
Целевое соединение	**Структура**	**Rx. Выход (%)**	**Масс-спект. найдено (m/z)**	**Масс-спект. вычислено**	**^{1}H-ЯМР**
HBV-CSU-006		76%	351,90 (M+1)	351,07 для $C_{15}H_{17}N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,35 (с, 1H), 7,70-7,61 (м, 3H), 7,51 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,33 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,19-6,99 (м, 3H), 4,80-4,78 (м, 1H), 4,27 (дд, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,30-2,11 (м, 2H).

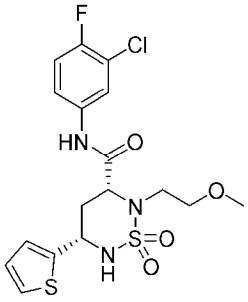
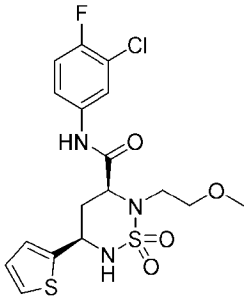
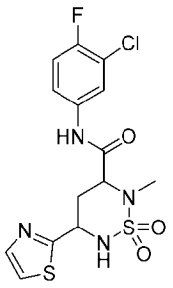
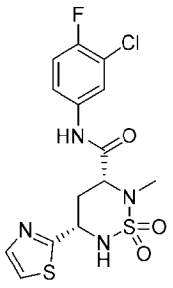
HBV-CSU-007		46%	369,95 (M+1)	369,06 для $C_{15}H_{16}FN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,43 (с, 1H), 7,68-7,63 (м, 3H), 7,52-7,49 (м, 1H), 7,23-7,12 (м, 3H), 7,03-7,00 (м, 1H), 4,85-4,74 (м, 1H), 4,27-4,25 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,29-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-010		29%	385,90 (M+1)	385,03 для $C_{15}H_{16}ClN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,86 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,53-7,51 (м, 2H), 7,37 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,20-7,08 (м, 2H), 7,03-7,02 (м, 1H), 4,79 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,30-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-010-ISO-I		4,58%	386 (M+1)	385,03 для $C_{15}H_{16}ClN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,86 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 7,36 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,17-7,15 (м, 2H), 7,02 (т, J=4,4 Гц, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,7, 3,1 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,29-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-011		86%	388 (M+1)	387,05 для $C_{15}H_{15}F_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,87-7,77 (м, 1H), 7,68 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,52-7,51 (м, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,16-7,14 (м, 1H), 7,03-7,01 (м, 1H), 4,79 (т, J=9,8 Гц, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,28-2,07 (м, 2H).

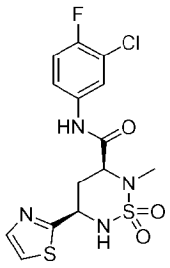
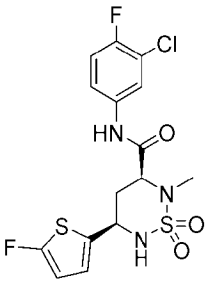
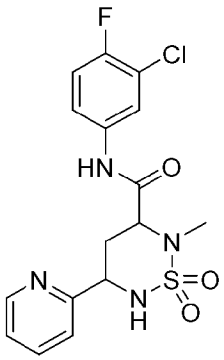
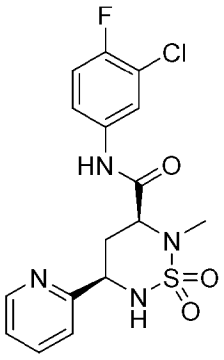
HBV-CSU-012		93%	419,94 (M+1)	419,06 для $C_{16}H_{16}F_3N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,69 (с, 1H), 8,14 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,90-7,83 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,62-7,41 (м, 3H), 7,15 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=5,1, 3,6 Гц, 1H), 4,80 (т, J=9,3 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=11,7, 2,9 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,30-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-013		59%	365,95 (M+1)	365,09 для $C_{16}H_{19}N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,28 (с, 1H), 7,68 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,51-7,48 (м, 2H), 7,40-7,38 (м, 1H), 7,18 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,13-7,11 (м, 1H), 7,02-7,00 (м, 1H), 6,91-6,89 (м, 1H), 4,78 (т, J=9,6 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=11,3, 3,4 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,29-2,09 (м, 5H).
HBV-CSU-014		33%	385,85 (M+1)	385,03 для $C_{15}H_{16}ClN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,49 (с, 1H), 7,69-7,66 (м, 3H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,15-7,14 (м, 1H), 7,01 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 4,78 (т, J=9,6, Гц, 1H), 4,28 (дд, J=11,5, 3,1 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,28-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-015		35%	417,88 (M+1)	417,04 для $C_{16}H_{17}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 7,80-7,72 (м, 1H), 7,53-7,45 (м, 3H), 7,32-7,29 (м, 1H), 7,11-6,91 (м, 2H), 4,53 (т, J=9,7 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=11,5, 2,7 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,10 (с, 3H),2,12-1,85 (м, 2H).

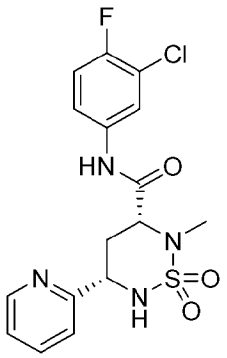
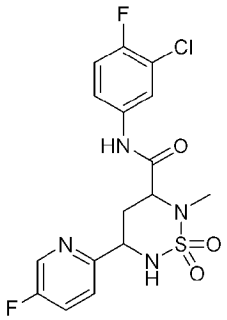
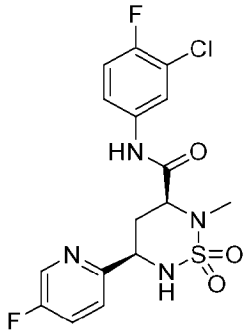
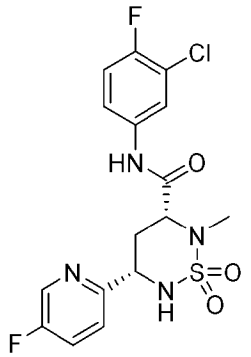
HBV-CSU-016		90%	449,90 (M+1)	446,97 для $C_{15}H_{15}BrFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 8,10 (дд, J=6,4, 2,6 Гц, 1H), 7,71-7,54 (м, 2H), 7,52 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,15-7,14 (м, 1H), 7,03-7,01 (м, 1H), 4,85-4,74 (м, 1H), 4,30 (дд, J=11,7, 3,0 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,29-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-016-ISO-I		33,14%	449,90 (M+1)	446,97 для $C_{15}H_{15}BrFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 8,09-8,06 (м, 1H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,36 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,14-7,13 (м, 1H), 7,02-7,00 (м, 1H), 4,80-4,76 (м, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,31-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-017		45%	431,93 (M+1)	428,98 для $C_{15}H_{16}BrN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,53 (с, 1H), 8,00-7,99 (м, 1H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,62-7,48 (м, 2H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,03 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 4,80 (т, J=9,9 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=11,7, 3,1 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,30-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-017-ISO-I		15%	431,86(M+1)	428,98 для $C_{15}H_{16}BrN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,52 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,67-7,66 (м, 1H), 7,59-7,47 (м, 2H), 7,31-7,29 (м, 2H), 7,14 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 4,78-4,76 (м, 1H), 4,31-4,23 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,27-2,06 (м, 2H).

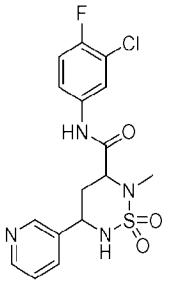
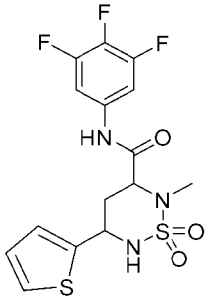
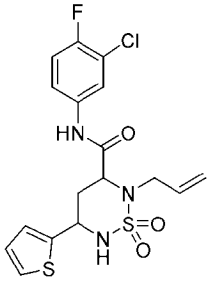
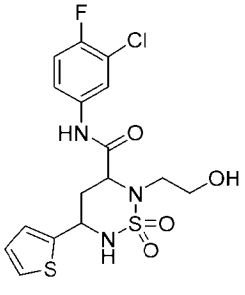
HBV-CSU-018		90%	403,85 (M+1)	403,02 для $C_{15}H_{15}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,68 (с, 1H), 7,82 (дд, J=11,8, 2,3 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,15 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 4,79 (т, J=10,2 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=11,7, 3,0 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,28-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-019		40%	377,08 (M+1)	376,07 для $C_{16}H_{16}N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,76 (с, 1H), 7,90-7,75 (м, 4H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,50 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,15-7,13 (м, 1H), 7,01 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 4,78 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=11,7, 2,9 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,29-2,06 (м, 2H).
HBV-CSU-020		37%	376,9 (M+1)	376,07 для $C_{16}H_{16}N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,70 (с, 1H), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,61-7,49 (м, 3H), 7,16 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=5,1, 3,6 Гц, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 4,34 (дд, J=11,8, 3,0 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,30-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-020-ISO-I		8,4%	376,9 (M+1)	376,07 для $C_{16}H_{16}N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,70 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,87-7,85 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,60-7,48 (м, 3H), 7,14 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 4,80-4,77 (м, 1H), 4,33 (дд, J=11,9, 3,0 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,29-2,07 (м, 2H).

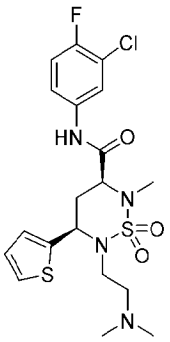
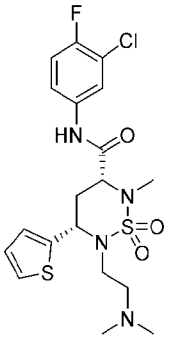
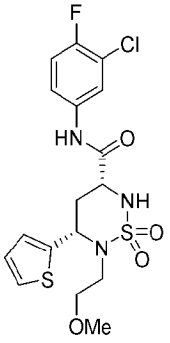
HBV-CSU-023_Int 1		87%	403,85 (M+1)	403,02 для $C_{15}H_{15}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,66 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,03-7,01 (м, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,24-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-023		65%	418 (M+1)	417,04 для $C_{16}H_{17}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,65-7,51 (м, 2H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,21 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=5,1, 3,4 Гц, 1H), 4,94 (дд, J=12,5, 2,9 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=12,1, 3,0 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,16-2,12 (м, 2H).
HBV-CSU-024		60%	417,90 (M+1)	417,04 для $C_{16}H_{17}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,61 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,62-7,46 (м, 3H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 1H), 7,01 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 4,78 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=12,0, 2,7 Гц, 1H), 3,27-3,24 (м, 1H), 2,99-2,92 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 1H), 2,10-1,96 (м, 1H), 1,11 (т, J=7,1 Гц, 3H).
HBV-CSU-025		17%	447,90 (M+1)	447,05 для $C_{16}H_{19}ClFN_3O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,45 (с, 1H), 7,91 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,61-7,45 (м, 3H), 7,37 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,12-7,11 (м, 1H), 7,00 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 4,56 (дд, J=12,1, 2,7 Гц, 1H), 3,51-3,22 (м, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,08-3,02 (м, 1H), 2,17-2,14 (м, 1H), 1,97-1,94 (м, 1H).

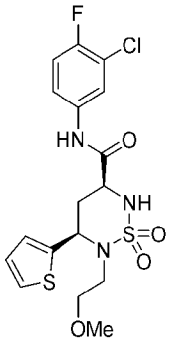
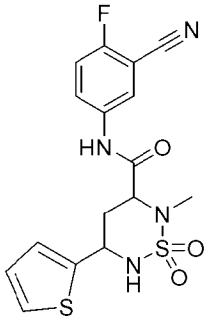
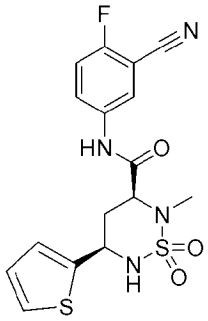
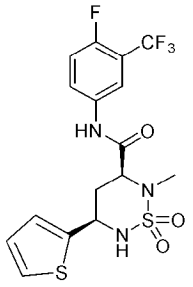
HBV-CSU-025-ISO-I		2%	447,95 (M+1)	447,05 для $C_{17}H_{19}ClFN_3O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,51 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,61-7,43 (м, 3H), 7,40 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,15-7,14 (м, 1H), 7,04-7,02 (м, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 4,60-4,57 (м, 1H), 3,49-3,43(м, 3H), 3,13 (с, 3H), 3,10-3,05 (м, 1H), 2,21-2,17 (м, 1H), 1,99-1,96 (м, 1H).
HBV-CSU-025-ISO-II		3%	447,95 (M+1)	447,05 для $C_{17}H_{19}ClFN_3O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,50 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,62-7,48 (м, 3H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,04-7,02 (м, 1H), 4,84-4,79 (м, 1H), 4,61-4,57 (м, 1H), 3,51-3,31 (м, 3H), 3,13 (с, 3H), 3,10-3,03 (м, 1H), 2,21-2,17 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 1H).
HBV-CSU-027		36%	404,85 (M+1)	404,02 для $C_{14}H_{14}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,00-7,86 (м, 2H), 7,85-7,75 (м, 2H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,41-7,39 (м, 1H), 4,99-4,87 (м, 1H), 4,40-4,31 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,57-2,34 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H).
HBV-CSU-027-ISO-I		5%	404,97 (M+1)	404,02 для $C_{14}H_{14}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,01-7,88 (м, 2H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,94-4,92 (м, 1H), 4,36 (дд, J=12,1, 2,7 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,47-2,35 (м, 1H), 2,23-2,14 (м, 1H).

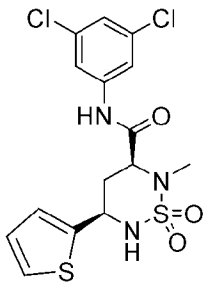
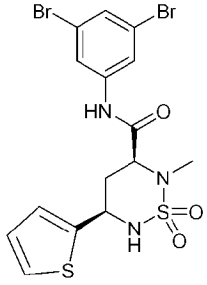
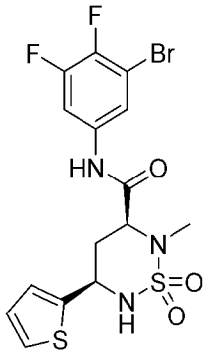
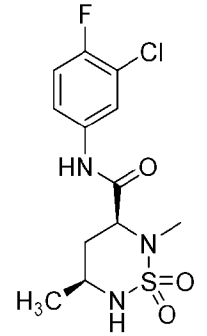
HBV-CSU-027-ISO-II		10,4%	404,97 (M+1)	404,02 для $C_{14}H_{14}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,01-7,87 (м, 2H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,94-4,92 (м, 1H), 4,37 (дд, J=12,1, 2,7 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,42-2,38 (м, 1H), 2,21-2,18 (м, 1H).
HBV-CSU-029-ISO-I		7,1%	421,90 (M+1)	421,01 для $C_{15}H_{14}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,71-7,70 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,84-6,82 (м, 1H), 6,63-6,61 (м, 1H), 4,68 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,31-4,23 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,21-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-031		71%	399,3 (M+1)	398,06 для $C_{16}H_{16}ClFN_4O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 8,56 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,83 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,53-7,51 (м, 3H), 7,41-7,34 (м, 2H), 4,71-4,68 (м, 1H), 4,28 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,31-2,23 (м, 1H), 2,15-2,06 (м, 1H).
HBV-CSU-031-ISO-I		6%	398,95 (M+1)	398,06 для $C_{16}H_{16}ClFN_4O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 8,56 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 7,85 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,55-7,52 (м, 3H), 7,42-7,35 (м, 2H), 4,72-4,67 (м, 1H), 4,29 (дд, J=12, 2,8 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,32-2,21 (м, 1H), 2,18-2,08 (м, 1H).

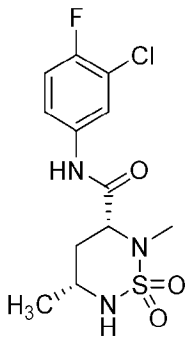
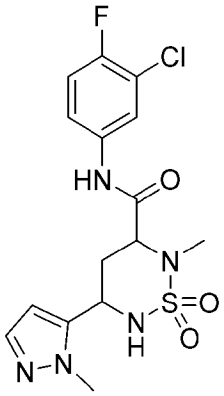
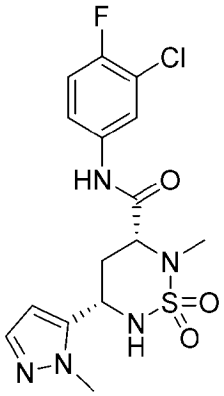
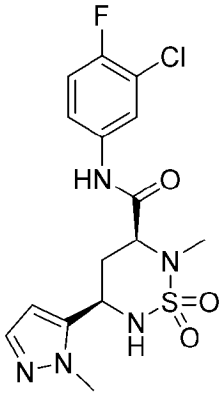
HBV-CSU-031-ISO-II		9%	398,75 (M+1)	398,06 для $C_{16}H_{16}ClFN_4O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 8,56 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 7,85 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 3H), 7,42-7,34 (м, 2H), 4,72-4,67 (м, 1H), 4,31-4,26 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,35-2,2 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H).
HBV-CSU-032			417,05 (M+1)	416,05 для $C_{16}H_{15}ClF_2N_4O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,53 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,8-7,74 (м, 1H), 7,6-7,49 (м, 3H), 7,36 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,71-4,65 (м, 1H), 4,26 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 2,6 (с, 3H), 2,12-2,03 (м, 2H).
HBV-CSU-032-ISO-I		10%	417,04(M+1)	416,05 для $C_{16}H_{15}ClF_2N_4O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 8,57 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,64-7,51 (м, 3H), 7,4 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,73-4,68 (м, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,23-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-032-ISO-II		10%	417,05 (M+1)	416,05 для $C_{16}H_{15}ClF_2N_4O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 8,57 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,64-7,51 (м, 3H), 7,4 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,72-4,68 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,22-2,09 (м, 2H).

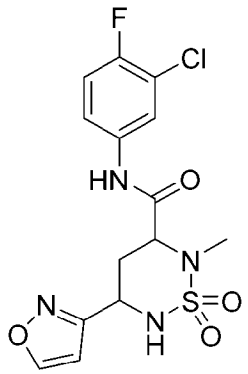
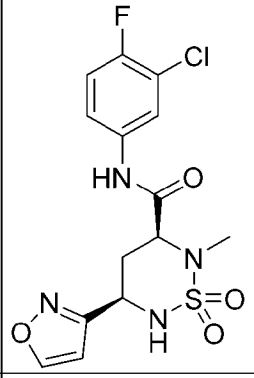
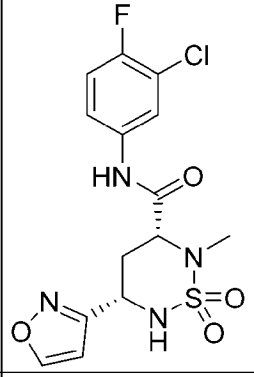
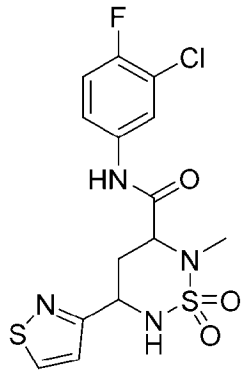
HBV-CSU-033		56%	399,25 (M+1)	398,06 для $C_{16}H_{16}ClFN_4O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,53 (д, J=4,8 Гц, 1H), , 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,9 (д, J=8 Гц, 1H), 7,64-7,62 (м, 1H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 4,69-4,66 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,14-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-036		40%	406,03 (M+1)	405,04 для $C_{15}H_{14}F_3N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,72 (с, 1H), 7,68 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,66-7,48 (м, 3H), 7,15-7,14 (м, 1H), 7,03 (дд, J=5,1, 3,6 Гц, 1H), 4,79 (т, J=9,8 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=11,7, 3,0 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,26-2,04 (м, 2H);
HBV-CSU-040		67%	429,93 (M+1)	429,04 для $C_{17}H_{17}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,91 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,03 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 5,91-5,81 (м, 1H), 5,16-4,99 (м, 2H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,47-4,43 (м, 1H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,60-3,54 (м, 1H), 2,25-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-041		20%	433,99 (M+1)	433,03 для $C_{16}H_{17}ClFN_3O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,51 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,65-7,49 (м, 3H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,15 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 4,92-4,76 (м, 2H), 4,59 (дд, J=12,1, 2,8 Гц, 1H), 3,54-3,51 (м, 2H), 3,33-3,19 (м, 1H), 2,98-2,91 (м, 1H), 2,23-2,20 (м, 1H), 2,04-1,90 (м, 1H).

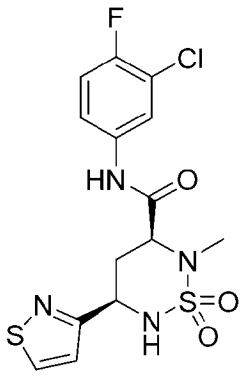
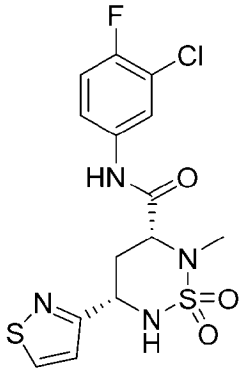
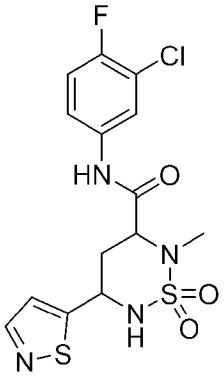
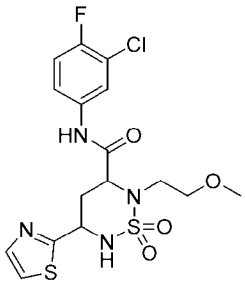
HBV-CSU-043-ISO-I		8,4%	474,99 (M+1)	474,10 для $C_{19}H_{24}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,52 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,69-7,51 (м, 2H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=5,1, 3,6 Гц, 1H), 5,14-5,11 (м, 1H), 4,23 (дд, J=11,9, 3,1 Гц, 1H), 3,17-3,03 (м, 1H), 2,93-2,84 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,24-2,16 (м, 4H), 2,04-1,88 (м, 6H).
HBV-CSU-043-ISO-II		5%	475,05 (M+1)	474,10 для $C_{19}H_{24}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 5,15-5,11 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,17-3,09 (м, 1H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,25-2,07 (м, 4H), 2,02-1,93 (м, 6H).
HBV-CSU-044-ISO-I		2,1%	447,95 (M+1)	447,05 для $C_{16}H_{19}ClFN_3O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,35 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,66-7,48 (м, 3H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 5,08 (дд, J=12,1, 2,5 Гц, 1H), 4,37-4,35 (м, 1H), 3,32-3,11 (м, 3H), 3,09 (с, 3H), 2,90-2,81 (м, 1H), 2,20-1,99 (м, 2H).

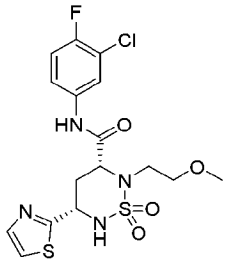
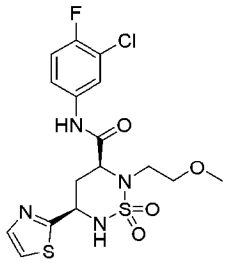
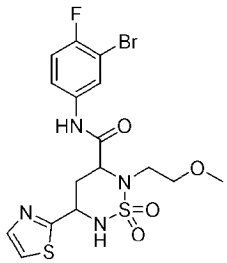
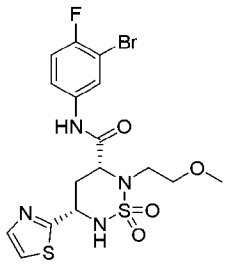
HBV-CSU-044-ISO-II		2,2%	447,95 (M+1)	447,05 для $C_{16}H_{19}ClFN_3O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,36 (с, 1H), 7,94 (дд, J=7,2, 3,2 Гц, 1H), 7,64-7,62 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,07-7,06 (м, 1H), 5,07 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,33-3,13 (м, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,88-2,81 (м, 1H), 2,21-2,02 (м, 2H).
HBV-CSU-045		32%	394,95 (M+1)	394,06 для $C_{16}H_{15}FN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,72 (с, 1H), 8,16 (дд, J=5,9, 2,7 Гц, 1H), 7,92-7,85 (м, 1H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,57-7,48 (м, 2H), 7,15-7,13 (м, 1H), 7,02-7,00 (м, 1H), 4,79 (т, J=10,1 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,27-2,03 (м, 2H).
HBV-CSU-045-ISO-I		5,2%	394,95 (M+1)	394,06 для $C_{16}H_{15}FN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,74 (с, 1H), 8,17 (дд, J=5,7, 2,7 Гц, 1H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,224-7,49 (м, 2H), 7,15 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 4,80 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,28-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-046-ISO-I		17%	437,95 (M+1)	437,05 для $C_{16}H_{15}F_4N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,72 (с, 1H), 8,16 (дд, J=6,7, 2,6 Гц, 1H), 7,98-7,89 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,56-7,46 (м, 2H), 7,16-7,15 (м, 1H), 7,03 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 4,81-4,78 (м, 1H), 4,34 (дд, J=11,7, 3,0 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,29-2,07 (м, 2H).

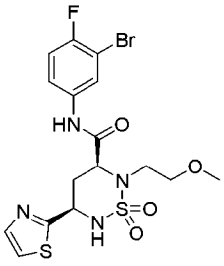
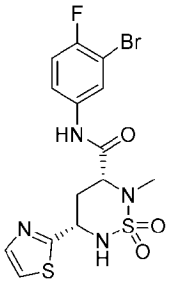
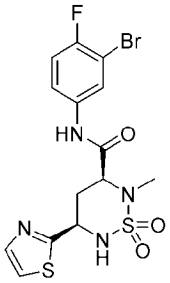
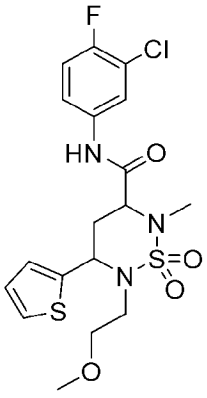
HBV-CSU-047-ISO-I		32%	420,01 (M+1)	418,99 для $C_{15}H_{15}Cl_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,69 (с, 1H), 7,74 (д, J=1,8 Гц, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,52 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,34 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,15-7,13 (м, 1H), 7,03 (дд, J=5,1, 3,6 Гц, 1H), 4,80 (д, J=11,8 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,29-2,04 (м, 2H).
HBV-CSU-048-ISO-I		24%	509,85 (M+1)	506,89 для $C_{15}H_{15}Br_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,64 (с, 1H), 7,92 (с, J=1,7 Гц, 2H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,59-7,49 (м, 2H), 7,16-7,14 (м, 1H), 7,03 (дд, J=5,1, 3,5 Гц, 1H), 4,80 (т, J=9,6 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,28-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-049-ISO-I		24%	467,95 (M+2)	464,96 для $C_{15}H_{14}BrF_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,64 (с, 1H), 7,84-7,73 (м, 2H), 7,66 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,05-7,02 (м, 1H), 4,82-4,76 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,25-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-050-ISO-I		9%	336,00 (M+1)	335,05 для $C_{12}H_{15}ClFN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,50 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,05 (дд, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 3,49-3,48 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,81-1,61 (м, 2H), 1,14 (д, J=6,8 Гц, 3H).

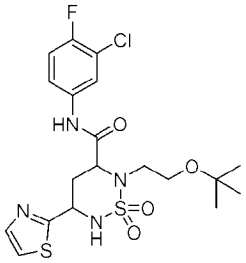
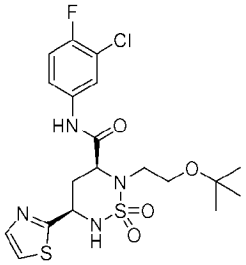
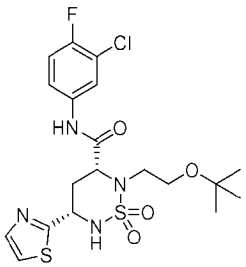
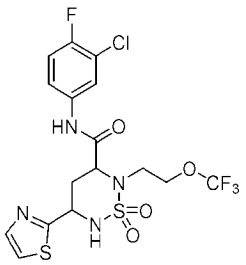
HBV-CSU-050-ISO-II		10%	335,95(M+1)	335,05 для $C_{12}H_{15}ClFN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,50 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,49-3,48 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,81-1,61 (м, 2H), 1,14 (д, J=6,8 Гц, 3H).
HBV-CSU-054		77%	402,20 (M+1)	401,07 $C_{15}H_{17}ClFN_5O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,37 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,36 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,79-4,67 (м, 1H), 4,34-4,28 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,29-2,15 (м, 1H), 2,11-2,04 (м, 1H).
HBV-CSU-054-ISO-I		15%	402,20 (M+1)	401,07 $C_{15}H_{17}ClFN_5O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (шс, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,36 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,34 (шс, 1H), 4,78-4,69 (м, 1H), 4,34-4,24 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,26-2,15 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H).
HBV-CSU-054-ISO-II		15%	402,10 (M+1)	401,07 $C_{15}H_{17}ClFN_5O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (шс, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,36 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,76-4,73 (м, 1H), 4,31-4,26 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,29-2,14 (м, 1H), 2,13-2,04 (м, 1H).

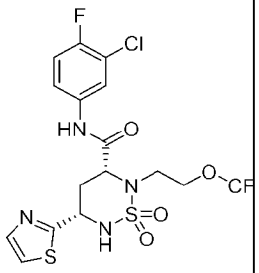
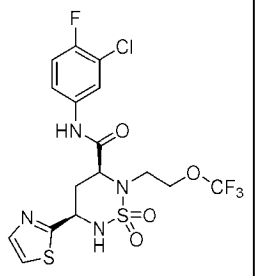
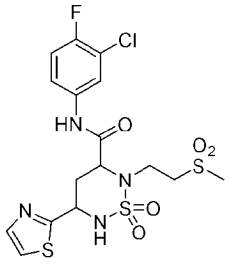
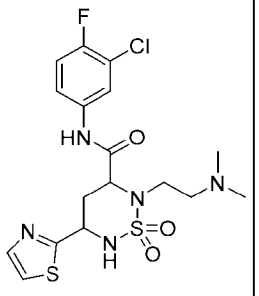
HBV-CSU-055		77%	387,0 (M-1)	388,04 $C_{14}H_{14}ClFN_4O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,83-4,75 (м, 1H), 4,37-4,325 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 2H).
HBV-CSU-055-ISO-I		12%	387,0 (M-1)	388,04 $C_{14}H_{14}ClFN_4O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (шс, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,96 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,72 (шс, 1H), 7,60-7,51 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,82-4,76 (м, 1H), 4,38-4,31 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,21-2,10 (м, 2H).
HBV-CSU-055-ISO-II		10%	387,0 (M-1)	388,04 $C_{14}H_{14}ClFN_4O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (шс, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,96 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,71 (шс, 1H), 7,59-7,50 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,82-4,77 (м, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,21-2,10 (м, 2H).
HBV-CSU-056		80%	403,0 (M-1)	404,02 $C_{14}H_{14}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 9,09 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,49 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,85-4,76 (м, 1H), 4,34-4,28 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,33-2,12 (м, 2H).

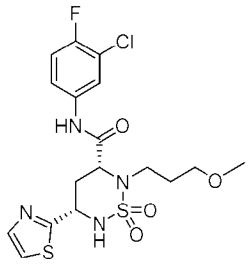
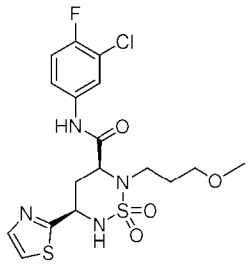
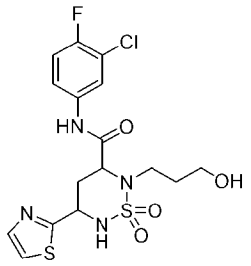
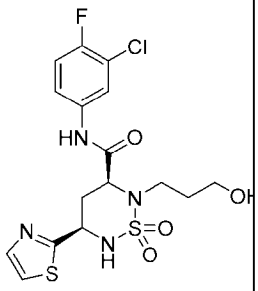
HBV-CSU-056-ISO-I		20%	405,10 (M+1)	404,02 $C_{14}H_{14}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 9,09 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,49 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,84-4,76 (м, 1H), 4,34-4,29 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,29-2,13 (м, 2H).
HBV-CSU-056-ISO-II		16%	405,10 (M+1)	404,02 $C_{14}H_{14}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 9,09 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,86-4,75 (м, 1H), 4,34-4,29 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,28-2,13 (м, 2H).
HBV-CSU-057		79%	405,10 (M+1)	404,02 $C_{14}H_{14}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,65 (шс, 1H), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,91 (шс, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,05-5,00 (м, 1H), 4,36-4,33 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,29 (м, 1H), 2,18-2,07 (м, 1H).
HBV-CSU-058		53%	449,05 (M+1)	448,04 $C_{16}H_{18}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,49 (с, 1H), 7,99-7,70 (м, 4H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,97-4,90 (м, 1H), 4,63-4,60 (м, 1H), 3,52-3,33 (м, 3H), 3,11 (с, 3H), 3,09-3,03 (м, 1H), 2,46-2,30 (м, 1H), 2,08-1,98 (м, 1H).

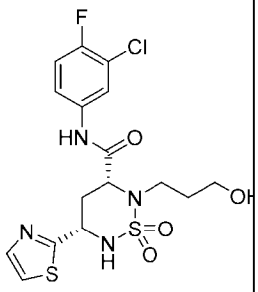
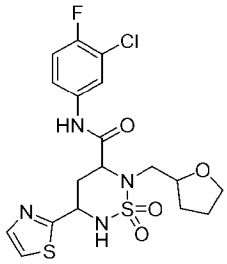
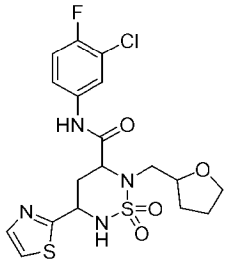
HBV-CSU-058-ISO-I		4%	449,10 (M+1)	448,04 $C_{16}H_{18}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,50 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,86-7,79 (м, 3H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,97-4,93 (м, 1H), 4,65-4,61 (м, 1H), 3,52-3,43 (м, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,06-2,01 (м, 1H)
HBV-CSU-058-ISO-II		4%	449,10 (M+1)	448,04 $C_{16}H_{18}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,50 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,86-7,79 (м, 3H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,97-4,94 (м, 1H), 4,65-4,62 (м, 1H), 3,50-3,42 (м, 3H), 3,14 (с, 3H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,08-2,03 (м, 1H).
HBV-CSU-059		30%	495 (M+2)	491,99 для $C_{16}H_{18}BrFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,48 (с, 1H), 8,10-8,03 (м, 1H), 7,89-7,76 (м, 3H), 7,61-7,58 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 4,96-4,95 (м, 1H), 4,63 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,49-3,47 (м, 3H), 3,14 (с, 3H), 3,09-3,05 (м, 1H), 2,38-2,32 (м, 1H), 2,06-2,02 (м, 1H).
HBV-CSU-059-ISO-I		16%	495,05 (M+2)	491,99 для $C_{16}H_{18}BrFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): 10,48 (с, 1H), 8,08-8,05 (м, 1H), 7,85-7,74 (м, 3H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,37 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 4,65-4,61 (м, 1H), 3,52-3,35 (м, 3H), 3,14 (с, 3H), 3,11-3,03 (м, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H).

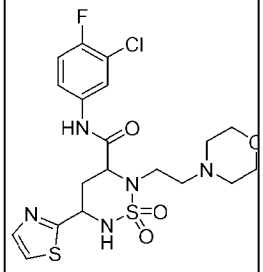
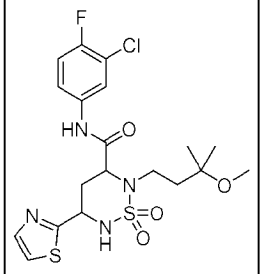
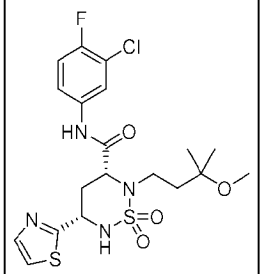
HBV-CSU-059-ISO-II		13%	495,10 (M+2)	491,99 для $C_{16}H_{18}BrFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): 10,49 (с, 1H), 8,08-8,06 (м, 1H), 7,82-7,78 (м, 3H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,37 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,97-4,95 (м, 1H), 4,65-4,61 (м, 1H), 3,50-3,35 (м, 3H), 3,14 (с, 3H), 3,11-3,07 (м, 1H), 2,40-2,33 (м, 1H), 2,09-2,03 (м, 1H).
HBV-CSU-060-ISO-I		5%	448,96 (M+1)	447,97 для $C_{14}H_{14}BrFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 8,06 (дд, J=6,4, 2,5 Гц, 1H), 7,88 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,81-7,73 (м, 2H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,34 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,94-4,87 (м, 1H), 4,33 (дд, J=12,0, 2,7 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,45-2,32 (м, 1H), 2,18-2,11 (м, 1H).
HBV-CSU-060-ISO-II		20%	448,90 (M+1)	447,97 для $C_{14}H_{14}BrFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,09 (дд, J=6,5, 2,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,61-7,59 (м, 1H), 7,37 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,96-4,93 (м, 1H), 4,36 (дд, J=12,1, 2,7 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,44-2,35 (м, 1H), 2,20-2,17 (м, 1H).
HBV-CSU-064		53%	462,00 (M+1)	461,06 для $C_{18}H_{21}ClFN_3O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,53 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,58-7,55 (м, 1H), 741 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,30-7,29 (м, 1H), 7,08-7,06 (м, 1H), 5,18-5,14 (м, 1H), 4,23 (дд, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 3,27-2,95 (м, 7H), 2,68 (с, 3H), 2,47-2,33 (м, 1H), 2,22-2,17 (м, 1H).

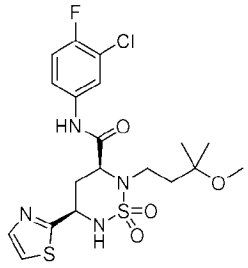
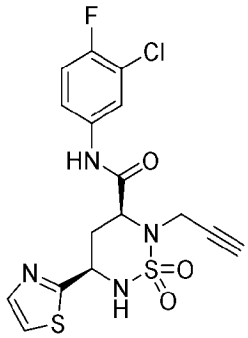
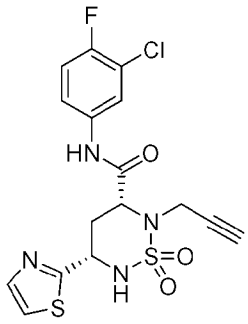
HBV-CSU-071		65%	491,20 (M+1)	490,09 для $C_{19}H_{24}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,86-7,78 (м, 3H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,66-4,63 (м, 1H), 3,49-3,30 (м, 3H), 3,01-2,93 (м, 1H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,13-1,96 (м, 1H), 0,98 (с, 9H).
HBV-CSU-071-ISO-I		21%	491,30 (M+1)	490,09 для $C_{19}H_{24}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=11,2, 3,2 Гц, 3H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,00-4,90 (м, 1H), 4,66-4,60 (м, 1H), 3,49-3,39 (м, 2H), 3,38-3,32 (м, 1H), 3,03-2,96 (м, 1H), 2,40-2,33 (м, 1H), 2,11-1,98 (м, 1H), 0,99 (с, 9H).
HBV-CSU-071-ISO-II		19%	491,20 (M+1)	490,09 для $C_{19}H_{24}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=11,6, 3,5 Гц, 3H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,98-4,93 (м, 1H), 4,66-4,60 (м, 1H), 3,50-3,39 (м, 2H), 3,38-3,32 (м, 1H), 3,03-2,96 (м, 1H), 2,40-2,34 (м, 1H), 2,14-1,94 (м, 1H), 0,99 (с, 9H).
HBV-CSU-072		67%	503,05 (M+1)	502,02 для $C_{16}H_{15}ClF_4N_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,96-7,92 (м, 2H), 7,84-7,8 (м, 2H), 7,6-7,53 (м, 1H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,1-4,92 (м, 1H), 4,72-4,68 (м, 1H), 4,18-4,14 (м, 2H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,29-3,16 (м, 1H), 2,37-2,31 (м, 1H), 2,1-1,99 (м, 1H).

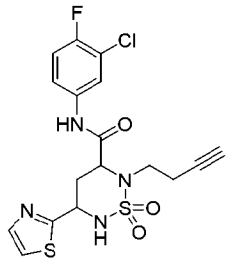
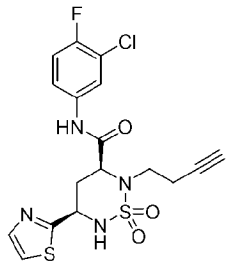
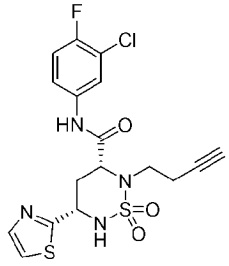
HBV-CSU-072-ISO-I		13%	503,05 (M+1)	502,02 для $C_{16}H_{15}ClF_4N_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,66 (с, 1H), 7,96-7,93 (м, 2H), 7,78-7,68 (м, 2H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,86-4,85 (м, 1H), 4,60-4,45 (м, 1H), 4,19-4,18 (м, 2H), 3,24-3,22 (м, 2H), 2,33-2,24 (м, 1H), 1,91-1,90 (м, 1H).
HBV-CSU-072-ISO-II		16%	503,05 (M+1)	502,02 для $C_{16}H_{15}ClF_4N_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,66 (с, 1H), 7,94 (дд, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 7,78-7,55 (м, 4H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,88-4,85 (м, 1H), 4,60-4,45 (м, 1H), 4,19-4,18 (м, 2H), 3,24-3,22 (м, 2H), 2,33-2,24 (м, 1H), 1,91-1,90 (м, 1H).
HBV-CSU-073		74%	497,20 (M+1)	496,01 для $C_{16}H_{18}ClFN_4O_5S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,09 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,57-7,51 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,03-4,95 (м, 1H), 4,64-4,58 (м, 1H), 3,72-3,61 (м, 1H), 3,48-3,34 (м, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,20-2,07 (м, 1H).
HBV-CSU-074		43%	462,35 (M+1)	461,08 для $C_{17}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,79 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 1H), 7,83-7,81 (м, 1H), 7,79-7,70 (м, 2H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,41 (т, , J=8,8 Гц, 1H), 4,99-4,92 (м, 1H), 4,63 (дд, J=11,6, 3,2 Гц, 1H), 3,18-3,12 (м, 2H), 2,44-2,31 (м, 2H), 2,19-2,09 (м, 7H), 1,99-1,97 (м, 1H).

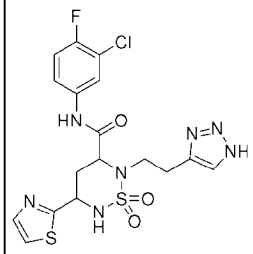
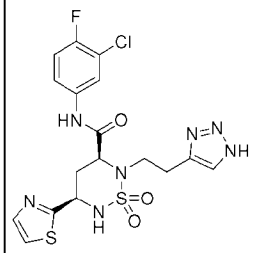
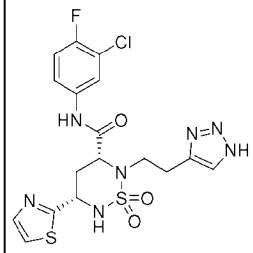
HBV-CSU-077-ISO-I		8%	463,05 (M+1)	462,06 для $C_{17}H_{20}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,65 (с, 1H), 7,95-7,94 (м, 1H), 7,87-7,76 (м, 3H), 7,57-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,94-4,90 (м, 1H), 4,58-4,55 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,98-2,95 (м, 1H), 2,38-2,32 (м, 1H), 2,09-2,06 (м, 1H), 1,78-1,76 (м, 2H).
HBV-CSU-077-ISO-II		9%	463,05 (M+1)	462,06 для $C_{17}H_{20}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,65 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,85-7,76 (м, 3H), 7,57-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,94-4,90 (м, 1H), 4,58-4,55 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,98-2,93 (м, 1H), 2,36-2,32 (м, 1H), 2,09-2,06 (м, 1H), 1,78-1,76 (м, 2H).
HBV-CSU-078		88%	449,05 (M+1)	448,04 для $C_{16}H_{18}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,62 (с, 1H), 7,98-7,73 (м, 4H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,96-4,90 (м, 1H), 4,54 (дд, J=12,1, 2,7 Гц, 1H), 4,39 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,41-3,20 (м, 3H), 3,04-2,92 (м, 1H), 2,37-2,34 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,74-1,70 (м, 2H).
HBV-CSU-078-ISO-I		5%	449,05 (M+1)	448,04 для $C_{16}H_{18}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,62 (с, 1H), 7,95-7,72 (м, 4H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,95-4,91 (м, 1H), 4,55-4,51 (м, 1H), 4,40-4,39 (м, 1H), 3,47-3,24 (м, 3H), 3,05-2,91 (м, 1H), 2,37-2,34 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,73-1,70 (м, 2H).

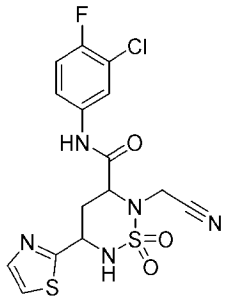
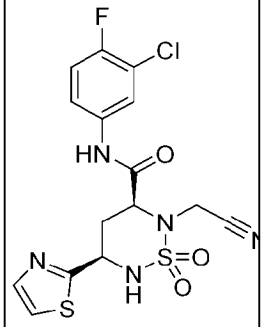
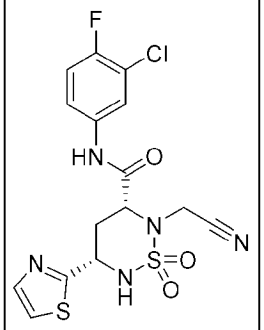
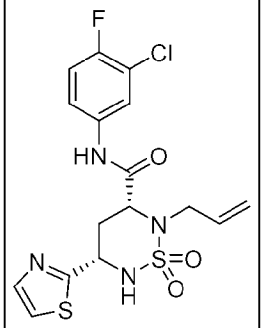
HBV-CSU-078-ISO-II		6%	449,05 (M+1)	448,04 для $C_{16}H_{18}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,62 (с, 1H), 7,95-7,72 (м, 4H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,95-4,91 (м, 1H), 4,55-4,51 (м, 1H), 4,40-4,39 (м, 1H), 3,47-3,24 (м, 3H), 3,05-2,91 (м, 1H), 2,37-2,34 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,73-1,70 (м, 2H).
HBV-CSU-079 (Рац-A)		16%	475,20 (M+1)	474,06 для $C_{18}H_{20}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,46 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,82-7,78 (м, 3H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,3 Гц, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 4,12-4,01 (м, 1H), 3,53-3,40 (м, 2H), 3,37-3,29 (м, 1H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,39-2,33 (м, 1H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,82-1,63 (м, 2H), 1,55-1,43 (м, 1H).
HBV-CSU-079 (Рац-B)		16%	475,20 (M+1)	474,06 для $C_{18}H_{20}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,46 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,82-7,78 (м, 3H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,3 Гц, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 4,12-4,01 (м, 1H), 3,53-3,40 (м, 2H), 3,37-3,29 (м, 1H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,39-2,33 (м, 1H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,82-1,63 (м, 2H), 1,55-1,43 (м, 1H).

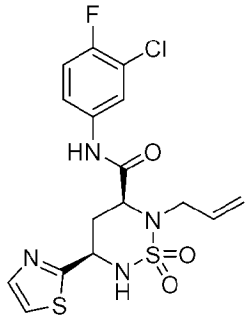
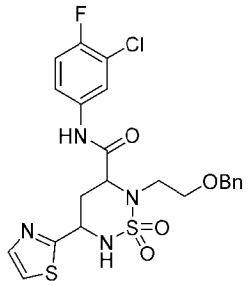
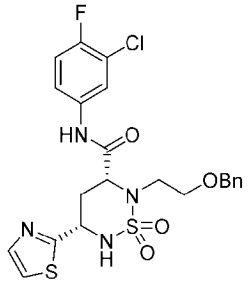
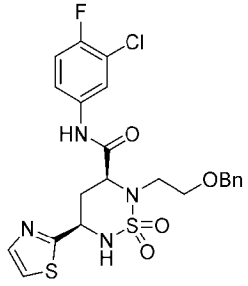
HBV-CSU-082		63%	504,20 (M+1)	503,09 для $C_{19}H_{23}ClFN_5O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 8,84 (шс, 1H), 7,75 (д, J=3,3 Гц, 2H), 7,39 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,14 (т, J=8,7 Гц, 1H), 6,49 (шс, 1H), 5,10-5,03 (м, 1H), 4,76-4,70 (м, 1H), 3,63-3,49 (м, 5H), 3,28-3,24 (м, 1H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,65-2,51 (м, 3H), 2,50-2,33 (м, 4H).
HBV-CSU-083		69%	491,30 (M+1)	490,09 для $C_{19}H_{24}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,67 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,86-7,78 (м, 3H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,97-4,90 (м, 1H), 4,58-4,53 (м, 1H), 3,34-3,24 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,42-2,36 (м, 1H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,87-1,78 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 1H), 0,98 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).
HBV-CSU-083-ISO-I		19%	491,30 (M+1)	490,09 для $C_{19}H_{24}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,64 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,83-7,80 (м, 2H), 7,79 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,96-4,91 (м, 1H), 4,58-4,53 (м, 1H), 3,36-3,24 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,75-1,66 (м, 1H), 0,98 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).

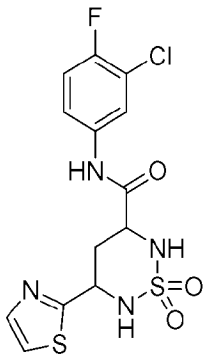
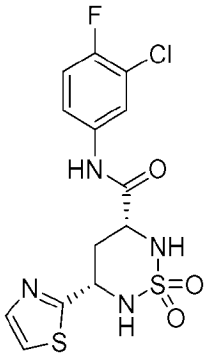
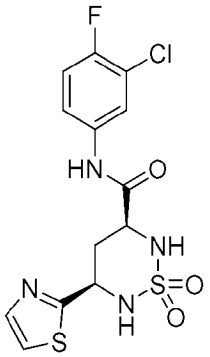
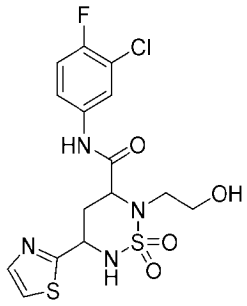
HBV-CSU-083-ISO-II		21%	491,30 (M+1)	490,09 для $C_{19}H_{24}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,64 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,83 (шс, 1H), 7,81 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,61-7,58 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,0 Гц, 1H), 5,01-4,90 (м, 1H), 4,58-4,53 (м, 1H), 3,35-3,25 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,16-2,04 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,75-1,66 (м, 1H), 0,98 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).
HBV-CSU-089-ISO-I		4%	429,05 (M+1)	428,02 для $C_{16}H_{14}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,68 (с, 1H), 8,14-8,07 (м, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 2H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,03-4,98 (м, 1H), 4,55-4,51 (м, 1H), 4,24-4,17 (м, 1H), 3,92-3,88 (м, 1H), 3,33 (1H, слитый), 2,32-2,15 (м, 2H).
HBV-CSU-089-ISO-II		4%	429,05 (M+1)	428,02 для $C_{16}H_{14}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,68 (с, 1H), 8,12-8,08 (м, 1H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,81-7,78 (м, 2H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,03-4,98 (м, 1H), 4,52-4,48 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 1H), 3,94-3,88 (м, 1H), 3,33 (1H, слитый), 2,32-2,15 (м, 2H).

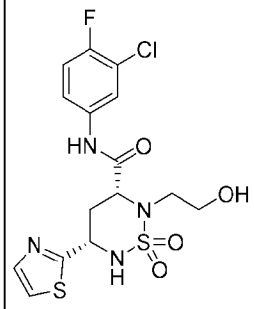
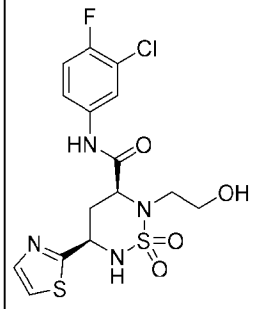
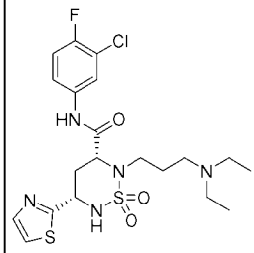
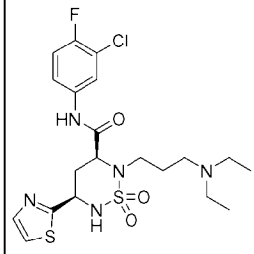
HBV-CSU-090		62%	443,20 (M+1)	442,03 для $C_{17}H_{16}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,66 (шс, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,92 (шс, 1H), 7,81 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 4,64-4,61 (м, 1H), 3,45-3,33 (м, 1H), 3,09-2,97 (м, 1H), 2,79 (т, J=2,4 Гц, 1H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,39-2,33 (м, 1H), 2,04 (к, J=12,7 Гц, 1H).
HBV-CSU-090-ISO-I		22%	443,10 (M+1)	442,03 для $C_{17}H_{16}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,63 (шс, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,92 (шс, 1H), 7,83-7,73 (м, 2H), 7,62-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,94-4,90 (м, 1H), 4,81-4,55 (м, 1H), 3,09-2,95 (м, 1H), 2,78 (т, J=2,4 Гц, 1H), 2,48-2,42 (м, 2H), 2,39-2,35 (м, 1H), 2,08-1,94 (м, 1H).
HBV-CSU-090-ISO-II		25%	443,10 (M+1)	442,03 для $C_{17}H_{16}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,65 (шс, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,91 (шс, 1H), 7,81 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,61-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,97-4,92 (м, 1H), 4,63-4,61 (м, 1H), 3,10-2,97 (м, 1H), 2,78 (т, J=2,4 Гц, 2H), 2,52-2,48 (м, 2H), 2,40-2,33 (м, 1H), 2,04 (к, J=12,6 Гц, 1H).

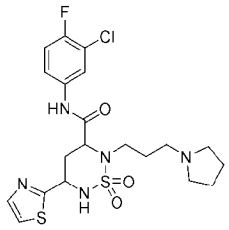
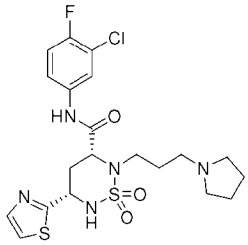
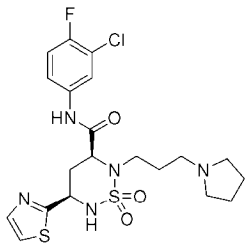
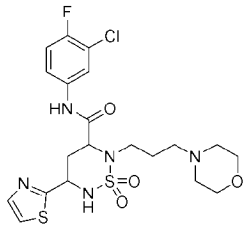
HBV-CSU-092		81%	486,20 (M+1)	485,05 для $C_{17}H_{17}ClFN_7O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 15,01-14,33 (м, 1H), 10,65 (шс, 1H), 7,96-7,87 (м, 2H), 7,81 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,79 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,59-7,47 (м, 2H), 7,40 (дд, J=9,8, 8,3 Гц, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,66-4,61 (м, 1H), 3,59-3,41 (м, 1H), 3,25-3,13 (м, 1H), 3,05-2,90 (м, 2H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,20-1,98 (м, 1H).
HBV-CSU-092-ISO-I		37%	486,20 (M+1)	485,05 для $C_{17}H_{17}ClFN_7O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 14,66 (шс, 1H), 10,65 (с, 1H), 7,93 (дд, J=6,7, 2,5 Гц, 2H), 7,81 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,0 Гц, 1H), 5,01-4,91 (м, 1H), 4,66-4,60 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,24-3,14 (м, 1H), 3,04-2,88 (м, 2H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,19-2,01 (м, 1H).
HBV-CSU-092-ISO-II		35%	486,20 (M+1)	485,05 для $C_{17}H_{17}ClFN_7O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 14,55 (шс, 1H), 10,65 (шс, 1H), 7,93 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 2H), 7,81 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,0 Гц, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 4,66-4,60 (м, 1H), 3,57-3,42 (м, 1H), 3,25-3,14 (м, 1H), 3,06-2,89 (м, 2H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,20-2,00 (м, 1H).

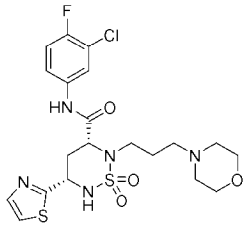
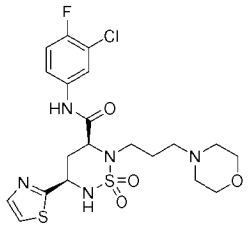
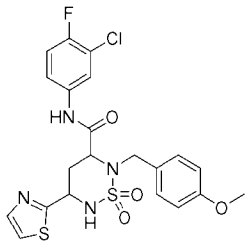
HBV-CSU-093		38%	430,30 (M+1)	429,01 для $C_{15}H_{13}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,79 (с, 1H), 8,35 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,82-7,80 (м, 2H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,42 (т, J=8, ,8 Гц, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,57 (дд, J=12,0, 2,0 Гц, 1H), 4,24 (АВк, J=19,2 Гц, 2H), 2,61-2,52 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H).
HBV-CSU-093-ISO-I		7%	430,00 (M+1)	429,01 для $C_{15}H_{13}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,81 (с, 1H), 8,34 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,83-7,82 (м, 2H), 7,51-7,41 (м, 2H), 5,03-5,02 (м, 1H), 4,55 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,25 (АВк, J=18,4 Гц, 2H), 2,61-2,50 (м, 1H), 2,19-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-093-ISO-II		8%	430,05 (M+1)	429,01 для $C_{15}H_{13}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,81 (с, 1H), 8,36-8,32 (м, 1H), 8,00-7,98 (м, 1H), 7,83-7,82 (м, 2H), 7,52-7,41 (м, 2H), 5,01 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,59 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,24 (АВк , J=18,4 Гц, 2H), 2,60-2,51 (м, 1H), 2,22-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-094-ISO-I		16%	430,90 (M+1)	430,03 для $C_{16}H_{16}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,91-7,84 (м, 2H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 5,91-5,81 (м, 1H), 5,18-4,92 (м, 3H), 4,50 (дд, J=12,1, 2,7 Гц, 1H), 3,97-3,91 (м, J=16,4, 4,8, 1,6 Гц, 1H), 3,57 (ддт, J=16,1, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,21-2,05 (м, 1H).

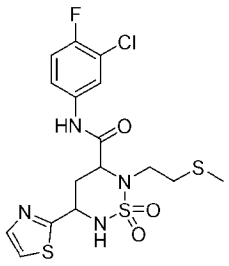
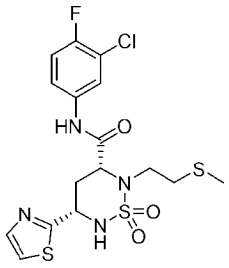
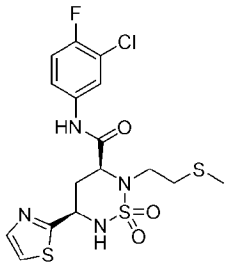
HBV-CSU-094-ISO-II		18%	430,95 (M+1)	430,03 для $C_{16}H_{16}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 5,91-5,81 (м, 1H), 5,17-4,90 (м, 3H), 4,50 (дд, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 4,00-3,89 (м, 1H), 3,62-3,51 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 1H), 2,19-2,07 (м, 1H).
HBV-CSU-095		42%	525,1 (M+1)	524,08 для $C_{22}H_{22}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,53 (с, 1H), 7,89-7,78 (м, 4H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,35 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,23-7,14 (м, 5H), 4,99-4,91 (м, 1H), 4,67-4,63 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,6-3,54 (м, 2H), 3,49-3,41 (м, 1H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,38-2,34 (м, 1H), 2,11-2,-03 (м, 1H).
HBV-CSU-095-ISO-I		10%	525,1 (M+1)	524,08 для $C_{22}H_{22}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,91-7,78 (м, 4H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 5H), 5-4,91 (м, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,59-3,52 (м, 2H), 3,48-3,41 (м, 1H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,08-2,-02 (м, 1H).
HBV-CSU-095-ISO-II		10%	525,1 (M+1)	524,08 для $C_{22}H_{22}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,9-7,77 (м, 4H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 5H), 4,99-4,91 (м, 1H), 4,68-4,61 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,59-3,51 (м, 2H), 3,48-3,41 (м, 1H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,08-2,-02 (м, 1H).

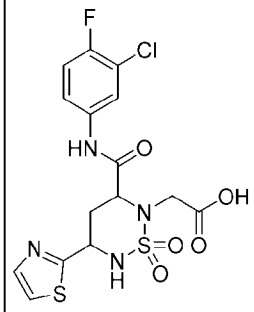
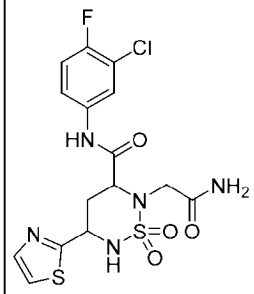
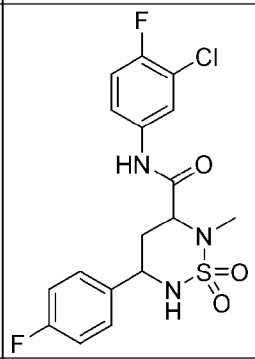
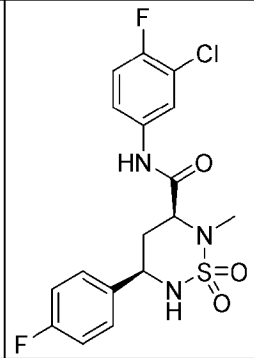
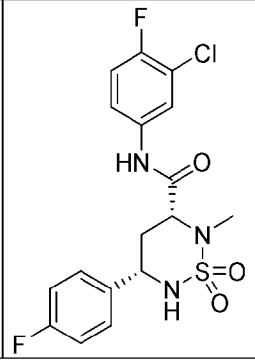
HBV-CSU-096		76%	391,05 (M+1)	390,00 для $C_{13}H_{12}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,39 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,81-7,77 (м, 2H), 7,54-7,52 (м, 1H), 7,4 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 6,66-6,61 (м, 1H), 4,94-4,91 (м, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 2,53-2,43 (м, 1H), 1,89-1,78 (м, 1H).
HBV-CSU-096-ISO-I		10%	390,95 (M+1)	390,00 для $C_{13}H_{12}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,39 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,81-7,77 (м, 2H), 7,54-7,52 (м, ,1H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 6,67-6,6 (м, 1H), 4,94-4,9 (м, 1H), 4,40-4,37 (м, 1H), 2,53 (слитый, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H).
HBV-CSU-096-ISO-II		10%	390,90 (M+1)	390,00 для $C_{13}H_{12}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,39 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,81-7,75 (м, 2H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 6,67-6,60 (м, 1H), 4,91 (дд, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=12,0, 2,4 Гц, 1H), 2,50 (1H, слитый), 1,85-1,75 (м, 1H).
HBV-CSU-097		25%	435,00 (M+1)	434,03 для $C_{15}H_{16}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,51 (с, 1H), 7,95 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,89-7,76 (м, 3H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,94-4,93 (м, 2H), 4,68-4,60 (м, 1H), 3,55-3,53 (м, 2H), 3,30-3,22 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,40-2,38 (м, 1H), 2,12-2,00 (м, 1H).

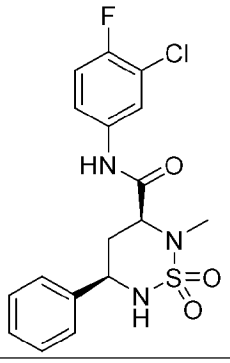
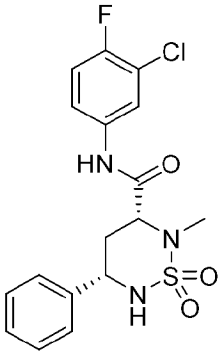
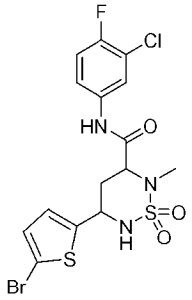
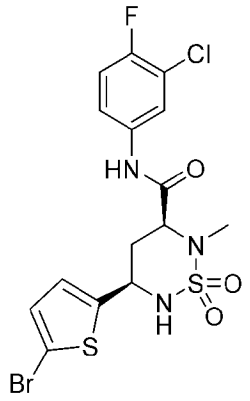
HBV-CSU-097-ISO-I		6%	435,30 (M+1)	434,03 для $C_{15}H_{16}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,51 (с, 1H), 7,96-7,93 (м, 1H), 7,84-7,78 (м, 3H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,96-4,91 (м, 2H), 4,65-4,62 (м, 1H), 3,57-3,52 (м, 2H), 3,27-3,22 (м, 1H), 3,02-2,95 (м, 1H), 2,38-2,32 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H).
HBV-CSU-097-ISO-II		7%	435,30 (M+1)	434,03 для $C_{15}H_{16}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,51 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,81-7,78 (м, 3H), 7,57-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,96-4,93 (м, 2H), 4,65-4,62 (м, 1H), 3,55-3,52 (м, 2H), 3,27-3,23 (м, 1H), 3,01-2,96 (м, 1H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,09-2,03 (м, 1H).
HBV-CSU-101-ISO-I		4%	504,10 (M+1)	503,12 для $C_{20}H_{27}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,68 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,82-7,78 (м, 3H), 7,60-7,58 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,96-4,93 (м, 1H), 4,58-4,55 (м, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 3,01-2,96 (м, 1H), 2,36-2,25 (м, 7H), 2,09-2,05 (м, 1H), 1,68-1,66 (м, 2H), 0,79-0,76 (м, 6H).
HBV-CSU-101-ISO-II		4%	504,15 (M+1)	503,12 для $C_{20}H_{27}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,68 (с, 1H), 8,00-7,97 (м, 1H), 7,82-7,78 (м, 3H), 7,61-7,58 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,96-4,93 (м, 1H), 4,58-4,55 (м, 1H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,92-2,88 (м, 1H), 2,36-2,25 (м, 7H), 2,09-2,05 (м, 1H), 1,68-1,64 (м, 2H), 0,77 (т, J=6,8 Гц, 6H).

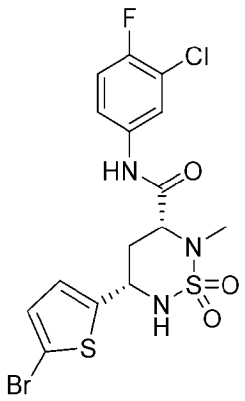
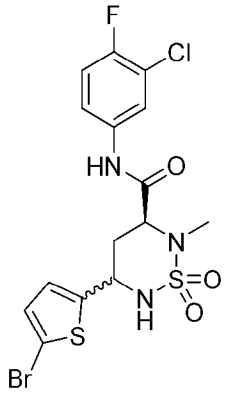
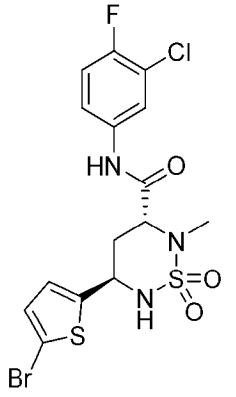
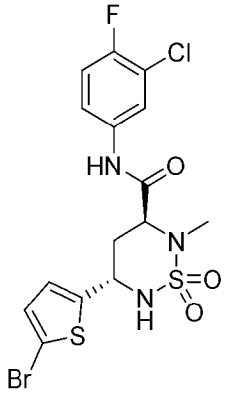
HBV-CSU-102		25%	502,45 (M+1)	501,11 для $C_{20}H_{25}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,71 (с, 1H), 8,20-8,19 (м, 1H), 8,03-7,88 (м, 1H), 7,80-7,78 (м, 2H), 7,58-7,57 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,97-4,89 (м, 1H), 4,58-4,56 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 1H), 2,98-2,94 (м, 1H), 2,38-2,35 (м, 6H), 2,10-2,04 (м, 1H), 1,75-1,56 (м, 7H).
HBV-CSU-102-ISO-I		7%	502,10 (M+1)	501,11 для $C_{20}H_{25}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,66 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,80-7,76 (м, 3H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,93-4,90 (м, 1H), 4,57-4,54 (м, 1H), 3,25-3,21 (м, 1H), 2,97-2,89 (м, 1H), 2,34-2,31 (м, 2H), 2,24-2,19 (м, 5H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,72-1,68 (м, 2H), 1,51-1,48 (м, 4H).
HBV-CSU-102-ISO-II		8%	502,05 (M+1)	501,11 для $C_{20}H_{25}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,67 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,80-7,76 (м, 3H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,93-4,90 (м, 1H), 4,57-4,54 (м, 1H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,98-2,90 (м, 1H), 2,35-2,31 (м, 2H), 2,22-2,19 (м, 5H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,74-1,68 (м, 2H), 1,52-1,48 (м, 4H).
HBV-CSU-103		32%	518,45 (M+1)	517,10 для $C_{20}H_{25}ClFN_5O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,67 (с, 1H), 7,98-7,92 (м, 1H), 7,86-7,70 (м, 3H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,94-4,91 (м, 1H), 4,57-4,54 (м, 1H), 3,36 (т, J=4,6 Гц, 4H), 3,22-3,20 (м, 1H), 2,95-2,94 (м, 1H), 2,39-2,00 (м, 8H), 1,72-1,69 (м, 2H).

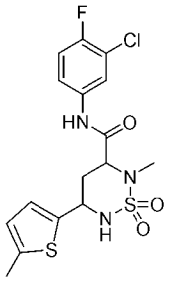
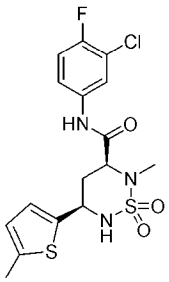
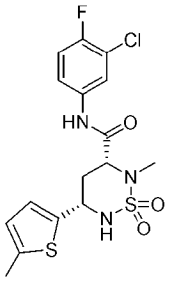
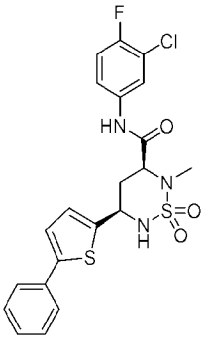
HBV-CSU-103-ISO-I		7%	518,10 (M+1)	517,10 для $C_{20}H_{25}ClFN_5O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,67 (с, 1H), 7,98-7,92 (м, 1H), 7,86-7,70 (м, 3H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,94-4,91 (м, 1H), 4,57-4,54 (м, 1H), 3,36-3,34 (м, 4H), 3,26-3,19 (м, 1H), 2,98-2,90 (м, 1H), 2,39-2,00 (м, 8H), 1,72-1,68 (м, 2H).
HBV-CSU-103-ISO-II		5%	518,05 (M+1)	517,10 для $C_{20}H_{25}ClFN_5O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,68 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,87-7,74 (м, 3H), 7,59-7,56 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,92 (дд, J=12,1, 2,9 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=12,1, 2,6 Гц, 1H), 3,37-3,35 (м, 4H), 3,24-3,18 (м, 1H), 2,98-2,90 (м, 1H), 2,27-2,00 (м, 8H), 1,71-1,69 (м, 2H).
HBV-CSU-108		50%	511,10 (M+1)	510,06 для $C_{21}H_{20}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,58-7,57 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,72 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,35-5,31 (м, 1H), 4,45-4,43 (м, 1H), 3,97 (АВк, J=16,4 Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,30-2,25 (м, 2H).

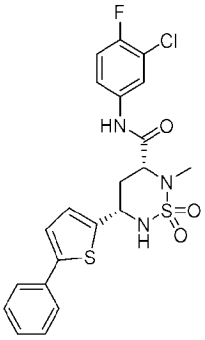
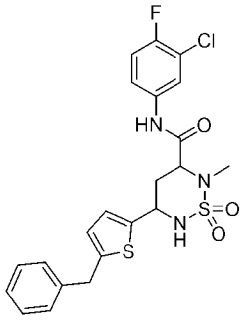
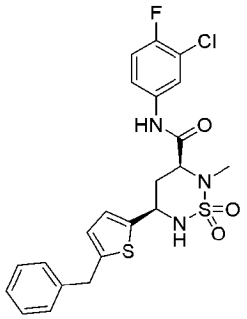
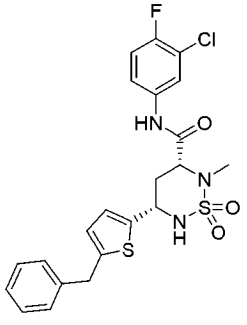
HBV-CSU-109		51%	465,10 (M+1)	464,02 для $C_{16}H_{18}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,67 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,82 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,0 Гц, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,67-4,61 (м, 1H), 3,48-3,40 (м, 1H), 3,11-2,97 (м, 1H), 2,72-2,59 (м, 2H), 2,41-2,34 (м, 1H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,91 (с, 3H).
HBV-CSU-109-ISO-I		14%	465,10 (M+1)	464,02 для $C_{16}H_{18}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,67 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,88 (шс, 1H), 7,82 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,98-4,94 (м, 1H), 4,67-4,61 (м, 1H), 3,48-3,39 (м, 1H), 3,09-2,96 (м, 1H), 2,72-2,59 (м, 2H), 2,41-2,34 (м, 1H), 2,14-2,01 (м, 1H), 1,91 (с, 3H).
HBV-CSU-109-ISO-II		13%	465,10 (M+1)	464,02 для $C_{16}H_{18}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,67 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,9, 2,7 Гц, 1H), 7,87 (шс, 1H), 7,82 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,98-4,93 (м, 1H), 4,67-4,61 (м, 1H), 3,48-3,39 (м, 1H), 3,09-2,98 (м, 1H), 2,72-2,58 (м, 2H), 2,41-2,34 (м, 1H), 2,14-2,01 (м, 1H), 1,91 (с, 3H).

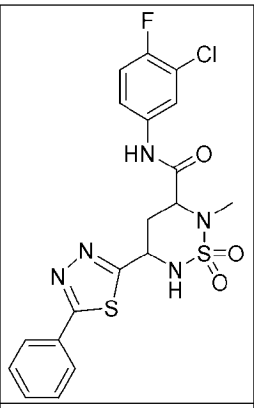
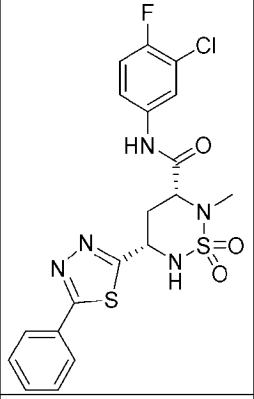
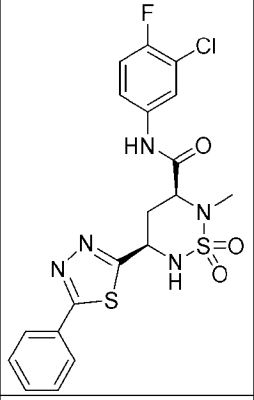
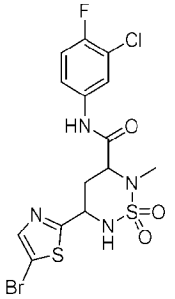
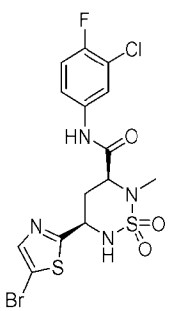
HBV-CSU-110		23%	449,30 (M+1)	448,01 для $C_{15}H_{14}ClFN_4O_5S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 12,84 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 7,89-7,78 (м, 4H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 5,03-5,96 (м, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 3,85 (АВк, J=18,4 Гц, 2H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H).
HBV-CSU-111		63%	447,95 (M+1)	447,02 для $C_{15}H_{15}ClFN_5O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,97 (с, 1H), 7,96-7,80 (м, 4H), 7,57-7,56 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 2H), 4,99-4,97 (м, 1H), 4,76 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,52 (АВк, J=18,0, Гц, 2H), 2,46-2,42 (м, 1H), 2,08-2,05 (м, 1H).
HBV-CSU-112		43%	416 (M+1)	415,06 для $C_{17}H_{16}ClF_2N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 4H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 4,61-4,57 (м, 1H), 4,31-4,22 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,12-2,02 (м, 2H).
HBV-CSU-112-ISO-I		10%	416 (M+1)	415,06 для $C_{17}H_{16}ClF_2N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 4H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,29-7,12 (м, 2H), 4,62-4,56 (м, 1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,16-2,01 (м, 2H).
HBV-CSU-112-ISO-II		11%	416 (M+1)	415,06 для $C_{17}H_{16}ClF_2N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,56-7,49 (м, 4H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,21 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,60-4,57 (м, 1H), 4,31-4,22 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,15-2,03 (м, 2H).

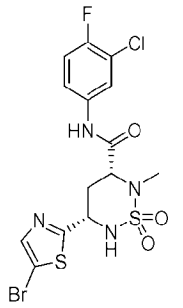
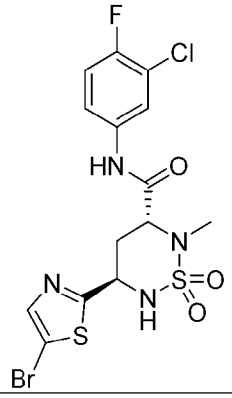
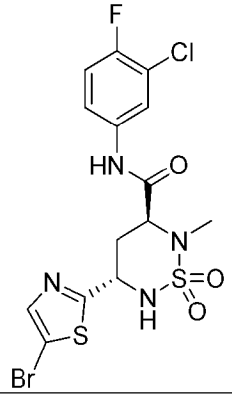
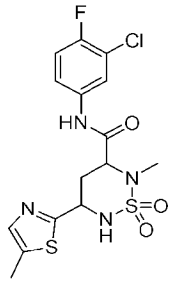
HBV-CSU-113-ISO-I		6%	398,00 (M+1)	397,07 для $C_{17}H_{17}ClFN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 1H), 7,57-7,31 (м, 8H), 4,60-4,56 (м, 1H), 4,29-4,26 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,11-2,06 (м, 2H).
HBV-CSU-113-ISO-II		4,5%	398,15 (M+1)	397,07 для $C_{17}H_{17}ClFN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,57-7,30 (м, 8H), 4,59-4,58 (м, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,11-2,06 (м, 2H).
HBV-CSU-114		23%	483,85 (M+2)	480,93 для $C_{15}H_{14}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,73-7,72 (м, 1H), 7,55-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,75-4,74 (м, 1H), 4,26 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,25-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-114-ISO-I		11%	483,75 (M+2)	480,93 для $C_{15}H_{14}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,73-7,72 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,75-4,74 (м, 1H), 4,26 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,24-2,06 (м, 2H).

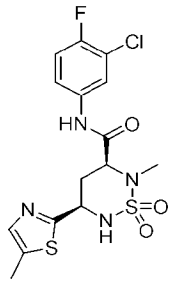
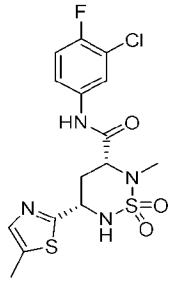
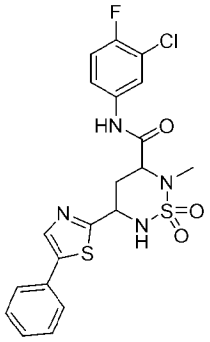
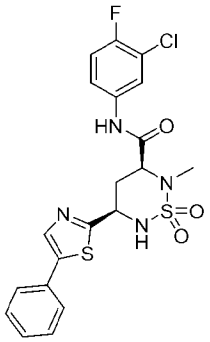
HBV-CSU-114-ISO-II		11%	483,95 (M+2)	480,93 для $C_{15}H_{14}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,77-4,67 (м, 1H), 4,26 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,24-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-114-Транс (Рац)		26%	481,90 (M+1)	480,93 для $C_{15}H_{14}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,00 (с, 1H), 7,93-7,91 (м, 1H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,48-7,46 (м, 1H), 7,34 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,87-4,82 (м, 1H), 4,43-4,40 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,31-2,27 (м, 1H), 1,93-1,85 (м, 1H).
HBV-CSU-114-Транс-ISO-I		2%	481,95 (M+1)	480,93 для $C_{15}H_{14}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,03 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,37 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,89-4,87 (м, 1H), 4,46-4,44 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,35-2,29 (м, 1H), 2,07-1,89 (м, 1H).
HBV-CSU-114-Транс-ISO-II		10%	483,9 (M+2)	480,93 для $C_{15}H_{14}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,06 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,93-4,88 (м, 1H), 4,49-4,47 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,37-2,35 (м, 1H), 1,99-1,96 (м, 1H).

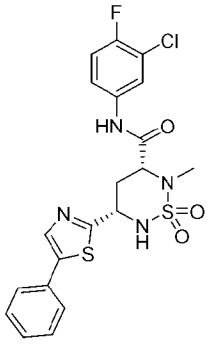
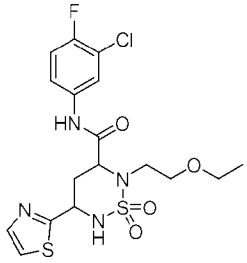
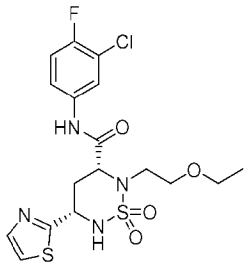
HBV-CSU-115		58%	308,15 (M-109)	417,04 для $C_{16}H_{17}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,37 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,67-4,65 (м, 1H), 4,23 (d J=10,8 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,16-2,06 (м, 2H).
HBV-CSU-115-ISO-I		6%	418,25 (M+1)	417,04 для $C_{16}H_{17}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=4 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,71-4,66 (м, 1H), 4,27 (dd J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,18-2,06 (м, 2H).
HBV-CSU-115-ISO-II		6%	418,25(M+1)	417,04 для $C_{16}H_{17}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,67-7,52 (м, 2H), 7,4 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,71-4,67 (м, 1H), 4,26 (дд, J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 2,6 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,19-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-116-ISO-I		10%	480,4 (M+1)	479,05 для $C_{21}H_{19}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,46-7,38 (м, 4H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,15 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,83-4,78 (м, 1H), 4,34-4,30 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,3-2,15 (м, 2H).

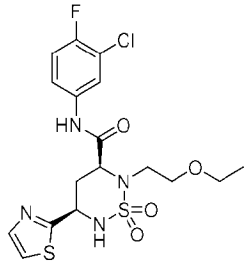
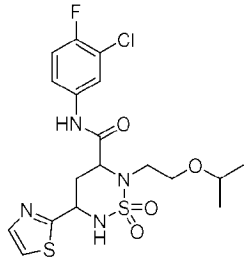
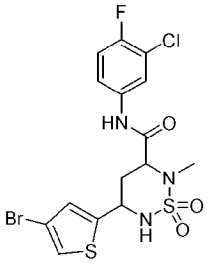
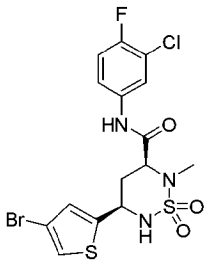
HBV-CSU-116-ISO-II		11%	480,4 (M+1)	479,05 для $C_{21}H_{19}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,79-7,72 (м, 1H), 7,66-7,62 (м, 2H), 7,58-7,5 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 4H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,15 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,82-4,79 (м, 1H), 4,34-4,29 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,31-2,15 (м, 2H).
HBV-CSU-117		10%	494,00 (M+1)	493,07 для $C_{22}H_{21}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,6-7,52 (м, 2H), 7,4 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 5H), 6,94 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,78 (J=3,6 Гц, 1H), 4,71-4,67 (м, 1H), 4,26 (dd J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,18-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-117-ISO-I		8%	494,50 (M+1)	493,07 для $C_{22}H_{21}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,6-7,52 (м, 2H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,33-7,19 (м, 5H), 6,93 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,71-4,67 (м, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,18-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-117-ISO-II		6%	494,35(M+1)	493,07 для $C_{22}H_{21}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,33-7,19 (м, 5H), 6,93 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,78 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,71-4,67 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,19-2,01 (м, 2H).

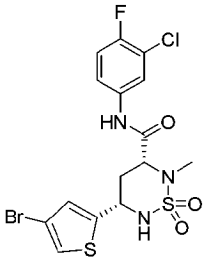
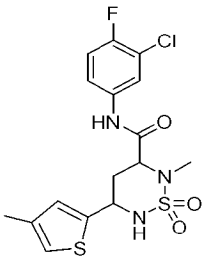
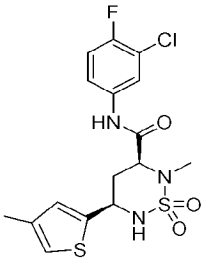
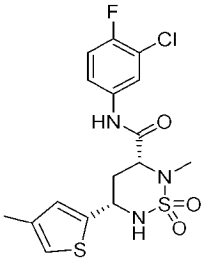
HBV-CSU-120		33%	482,10 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,65 (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 4H), 7,60-7,55 (м, 4H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,14 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,44-4,38 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,49-2,31 (м, 2H).
HBV-CSU-120-ISO-I		6%	482,15 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,64 (с, 1H), 8,10 (д, J=10,0 Гц, 1H), 8,02-7,97 (м, 3H), 7,60-7,55 (м, 4H), 7,42 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,23-5,12 (м, 1H), 4,43 (дд, J=11,8, 2,7 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,49-2,42 (м, 2H).
HBV-CSU-120-ISO-II		4%	482,05 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,64 (с, 1H), 8,12-8,09 (м, 1H), 8,02-7,97 (м, 3H), 7,63-7,54 (м, 4H), 7,42 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,19-5,15 (м, 1H), 4,43 (дд, J=12,0, 2,7 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,36-2,29 (м, 2H).
HBV-CSU-122		86%	484,10 (M+2)	481,93 для $C_{14}H_{13}BrClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,94 (шс, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,96-4,87 (м, 1H), 4,38-4,32 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,39-2,33 (м, 1H), 2,22-2,07 (м, 1H).
HBV-CSU-122-ISO-I		20%	483,10 (M+1)	481,93 для $C_{14}H_{13}BrClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,97-4,88 (м, 1H), 4,38-4,32 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,39-2,33 (м, 1H), 2,20-2,09 (м, 1H).

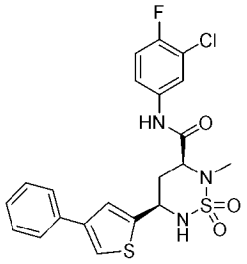
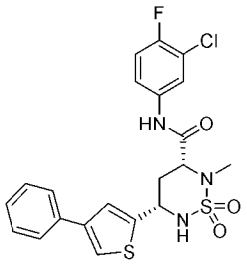
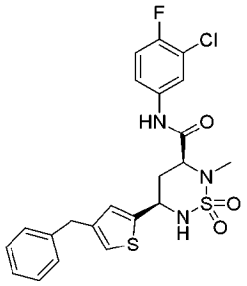
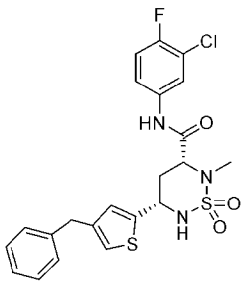
HBV-CSU-122-ISO-II		20%	483,10 (M+1)	481,93 для $C_{14}H_{13}BrClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,7, 2,6 Гц, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 4,94-4,89 (м, 1H), 4,36-4,31 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,20-2,08 (м, 1H).
HBV-CSU-122-Транс-ISO-I		10%	485 (M+2)	481,93 для $C_{14}H_{13}BrClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,19 (с, 1H), 7,96-7,86 (м, 3H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,38 (т, J=8,8 Гц, 1H), 5,06-5,00 (м, 1H), 4,50 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H).
HBV-CSU-122-Транс-ISO-II		7%	485 (M+2)	481,93 для $C_{14}H_{13}BrClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,18 (с, 1H), 7,95-7,94 (м, 1H), 7,88-7,85 (м, 2H), 7,59-7,56 (м, 1H), 7,37 (т, J=8,8 Гц, 1H), 5,05-5,00 (м, 1H), 4,49 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,15-2,12 (м, 1H).
HBV-CSU-123		88%	419,10 (M+1)	418,03 для $C_{15}H_{16}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,88-4,82 (м, 1H), 4,35-4,31 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,36-2,31 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H).

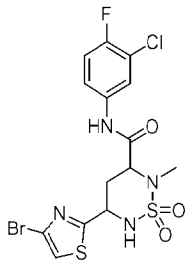
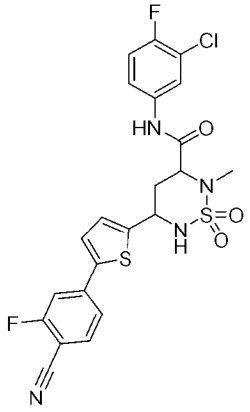
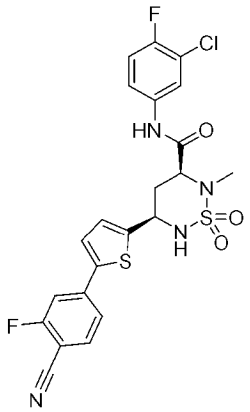
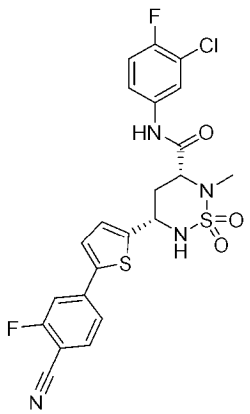
HBV-CSU-123-ISO-I		19%	419,10 (M+1)	418,03 для $C_{15}H_{16}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,60-7,51 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,88-4,81 (м, 1H), 4,36-4,30 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,36-2,30 (м, 1H), 2,22-2,10 (м, 1H).
HBV-CSU-123-ISO-II		18%	419,10 (M+1)	418,03 для $C_{15}H_{16}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,88-4,81 (м, 1H), 4,36-4,30 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,36-2,32 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 1H).
HBV-CSU-124		32%	481,20 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00-7,93 (м, 2H), 7,69 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,46 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,43-7,36 (м, 2H), 4,99-4,92 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,44-2,39 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 1H).
HBV-CSU-124-ISO-I		13%	481,1 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,01-7,92 (м, 2H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,49-7,34 (м, 4H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,28-2,14 (м, 1H).

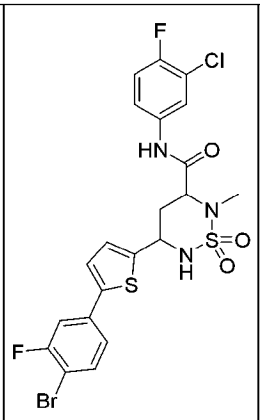
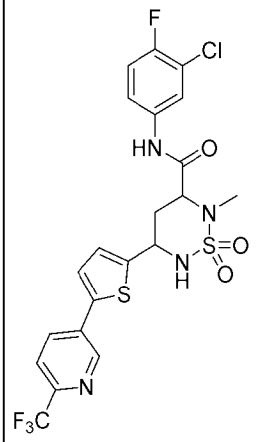
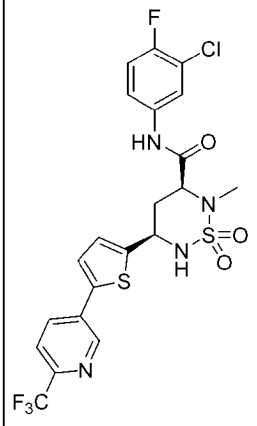
HBV-CSU-124-ISO-II		14%	481,2 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00-7,94 (м, 2H), 7,71-7,67 (м, 2H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,49-7,36 (м, 4H), 5,00-4,88 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,28-2,17 (м, 1H).
HBV-CSU-142		42%	463,20 (M+1)	462,06 для $C_{17}H_{20}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,51 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,84 (шс, 1H), 7,82 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,67-4,61 (м, 1H), 3,56-3,43 (м, 2H), 3,43-3,35 (м, 1H), 3,35-3,29 (м, 2H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,40-2,33 (м, 1H), 2,12-2,00 (м, 1H), 0,93 (т, J=7,0 Гц, 3H).
HBV-CSU-142-ISO-I		10%	463,00 (M+1)	462,06 для $C_{17}H_{20}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,51 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,85-7,77 (м, 3H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,0 Гц, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 3,56-3,44 (м, 2H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,34-3,28 (м, 2H), 3,14-3,04 (м, 1H), 2,40-2,33 (м, 1H), 2,13-1,99 (м, 1H), 0,93 (т, J=7,0 Гц, 3H).

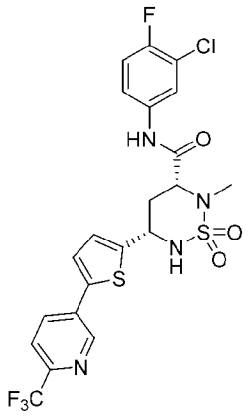
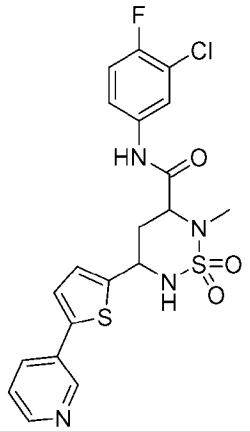
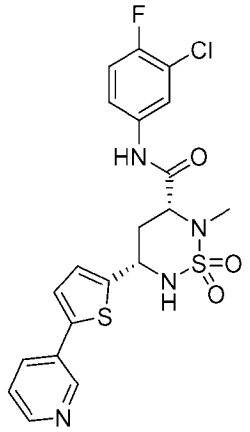
HBV-CSU-142-ISO-II		8%	463,00 (M+1)	462,06 для $C_{17}H_{20}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,51 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,82 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,01-4,90 (м, 1H), 4,67-4,61 (м, 1H), 3,56-3,44 (м, 2H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,35-3,28 (м, 2H), 3,14-3,04 (м, 1H), 2,40-2,33 (м, 1H), 2,11-1,99 (м, 1H), 0,93 (т, J=7,0 Гц, 3H).
HBV-CSU-143		91%	477,30 (M+1)	476,08 для $C_{18}H_{22}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,51 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,7, 2,6 Гц, 1H), 7,84-7,77 (м, 3H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,98-4,92 (м, 1H), 4,65-4,61 (м, 1H), 3,54-3,33 (м, 4H), 3,07-3,29 (м, 1H), 2,38-2,33 (м, 1H), 2,12-1,93 (м, 1H), 0,92 (дд, J=9,6, 6,1 Гц, 6H).
HBV-CSU-146		83%	484,20 (M+2)	480,93 для $C_{15}H_{14}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,93 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц), 7,15 (с, 1H), 4,76-4,75 (м, 1H), 4,25 (дд, J=12,0, 2,4 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,25-2,21 (м, 1H), 2,09-2,05 (м, 1H).
HBV-CSU-146-ISO-I		1%	483,9 (M+2)	480,93 для $C_{15}H_{14}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,4 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,81-4,78 (м, 1H), 4,28 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,28-2,21 (м, 1H), 2,15-2,08 (м, 1H).

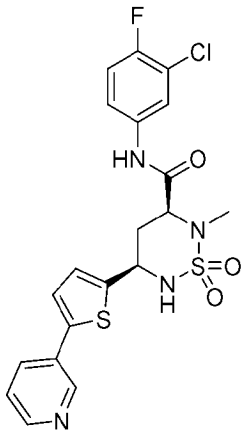
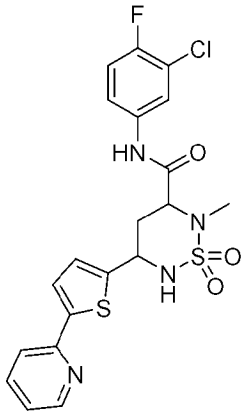
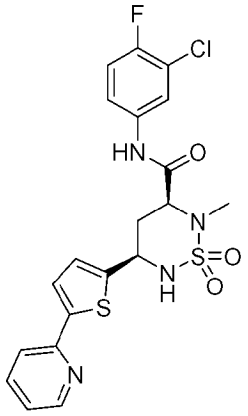
HBV-CSU-146-ISO-II		1%	483,8 (M+2)	480,93 для $C_{15}H_{14}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,81-4,76 (м, 1H), 4,31-4,25 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,33-2,21 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H).
HBV-CSU-147		46%	418,0 (M+1)	417,04 для $C_{16}H_{17}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,4 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,75-4,69 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,21-2,07 (м, 5H).
HBV-CSU-147-ISO-I		10%	418,00 (M+1)	417,04 для $C_{16}H_{17}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,64-7,6 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,4 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,75-4,68 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 2,6 (с, 3H), 2,21-2,06 (м, 5H).
HBV-CSU-147-ISO-II		9%	418,05 (M+1)	417,04 для $C_{16}H_{17}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,64-7,6 (м, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,4 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,74-4,68 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 2,6 (с, 3H), 2,21-2,06 (м, 5H).

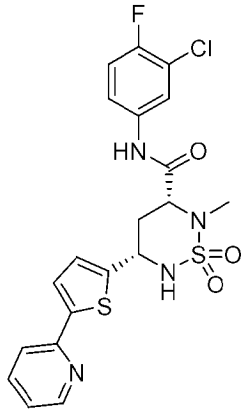
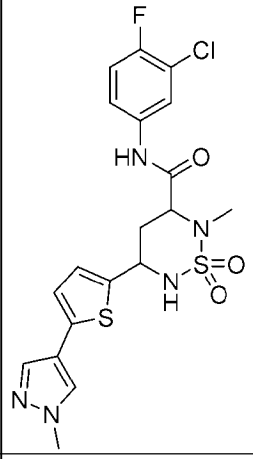
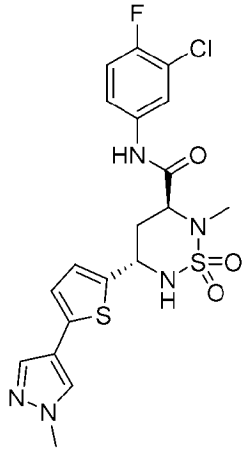
HBV-CSU-148-ISO-I		5%	480,00 (M+1)	479,05 для $C_{21}H_{19}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,75-7,69 (м, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,44-7,38 (м, 3H), 7,31-7,27 (м, 1H), 4,84-4,8 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,36-2,3 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H).
HBV-CSU-148-ISO-II		8%	480,10 (M+1)	479,05 для $C_{21}H_{19}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,74-7,69 (м, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,44-7,38 (м, 3H), 7,31-7,27 (м, 1H), 4,85-4,79 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,36-2,31 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H).
HBV-CSU-149-ISO-I		3%	494,4 (M+1)	493,07 для $C_{22}H_{21}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 2H), 7,64-7,52 (м, 1H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 4H), 7,21-7,16 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 4,73-4,68 (м, 1H), 4,28 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 3,87 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,21-2,15 (м, 1H), 2,09-2,05 (м, 1H).
HBV-CSU-149-ISO-II		4%	494,4 (M+1)	493,07 для $C_{22}H_{21}ClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 4H), 7,21-7,14 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 4,73-4,68 (м, 1H), 4,3-4,21 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,18-2,05 (м, 2H).

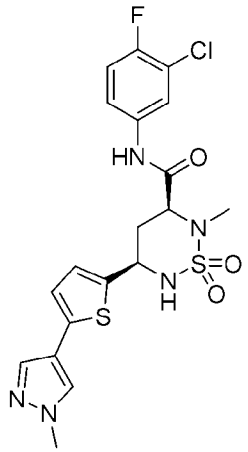
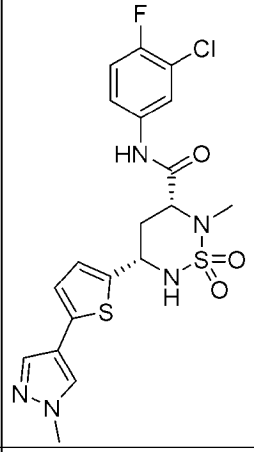
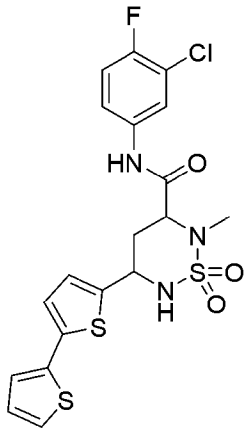
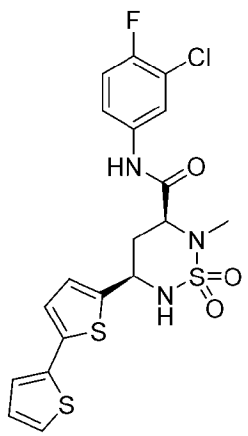
HBV-CSU-150		80%	485,1 (M+1)	481,93 для $C_{14}H_{13}BrClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,95-7,91 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,01-4,89 (м, 1H), 4,38-4,33 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,22-2,07 (м, 1H).
HBV-CSU-156		28%	523,2 (M+1)	522,04 для $C_{22}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,99-7,87 (м, 3H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,75-7,73 (м, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,25-7,24 (м, 1H), 4,87-4,83 (м, 1H), 4,36-4,31 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 1H), 2,21-2,12 (м, 1H).
HBV-CSU-156-ISO-I		9%	523,10 (M+1)	$C_{22}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$ для 522,04	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,99-7,86 (м, 3H), 7,81-7,78 (м, 1H), 7,75-7,35 (м, 1H), 7,67 (дд, J=7,6, 2,4 Гц, 1,2, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 4,87-4,82 (м, 1H), 4,33 (дд, J=11,2, 1,6 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,35-2,28 (м, 1H), 2,21-2,14 (м, 1H)
HBV-CSU-156-ISO-II		7%	523,05 (M+1)	$C_{22}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$ для 522,04	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,99-7,86 (м, 3H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,75-7,34 (м, 1H), 7,67 (дд, J=8, 2,4 Гц, 1,2, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 4,86-4,81 (м, 1H), 4,34-4,3 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,32-2,27 (м, 1H), 2,21-2,13 (м, 1H)

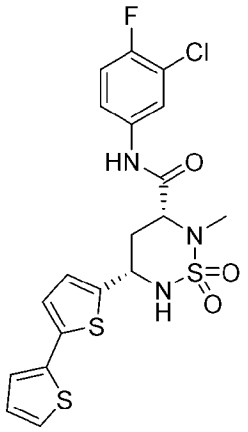
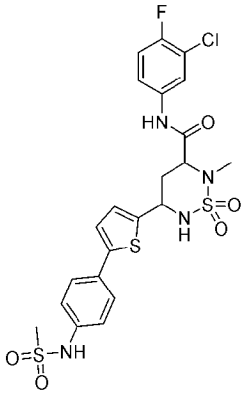
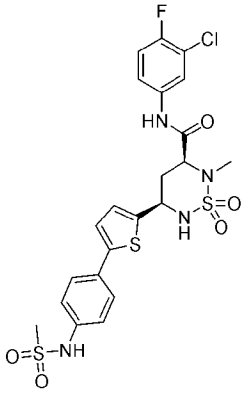
HBV-CSU-157		34%	578,05 (M+2)	574,96 для $C_{21}H_{17}BrClF_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,78-7,7 (м, 3H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,19-7,17 (м, 1H), 4,84-4,78 (м, 1H), 4,32 (дд, J=12, 2,4 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,34-2,26 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H).
HBV-CSU-158		38%	549 (M+1)	548,04 для $C_{21}H_{17}ClF_4N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,6 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,3 (дд, J=6,4, 2,0 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,75-7,73 (м, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, , J=9,2 Гц, 1H), 7,28-7,27 (м, 1H), 4,90-4,83 (м, 1H), 4,34 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,33-2,29 (м, 1H), 2,24-2,13 (м, 1H)
HBV-CSU-158-ISO-I		6%	549,55 (M+1)	548,04 для $C_{21}H_{17}ClF_4N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,31-8,29 (м, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7, ,88-7,72 (м, 2H), 7,6-7,52 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 4,86-4,82 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 2,6 (с, 3H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,19-2,11 (м, 1H).

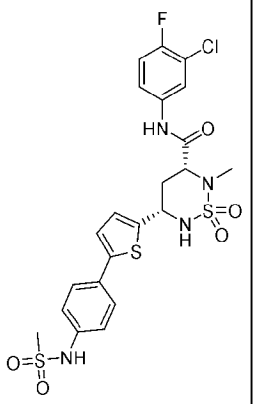
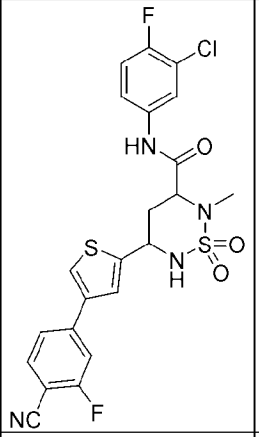
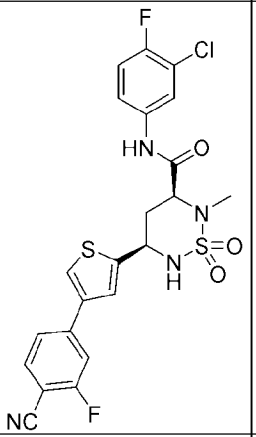
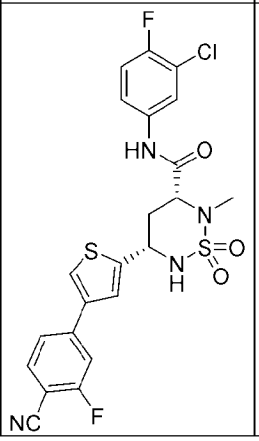
HBV-CSU-158-ISO-II		11%	549,5 (M+1)	548,04 для $C_{21}H_{17}ClF_4N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,32-8,29 (м, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8 Гц, 1H), 7,89-7,71 (м, 2H), 7,6-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 4,88-4,81 (м, 1H), 4,32-4,26 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 1H), 2,21-2,14 (м, 1H).
HBV-CSU-159		22%	481 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,51-8,50 (м, 1H), 8,04-7,97 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59-7,51 (м, 2H), 7,48-7,38 (м, 2H), 7,22-7,20 (м, 1H), 4,87-4,80 (м, 1H), 4,35-4,31 (м, 1H), 2,63 (м, 3H), 2,35-2,12 (м, 2H).
HBV-CSU-159-ISO-I		3%	481,4 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,92-8,89 (м, 1H), 8,52-8,50 (м, 1H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,22-7,2 (м, 1H), 4,85-4,81 (м, 1H), 4,33 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,32-2,27 (м, 1H), 2,21-2,13 (м, 1H).

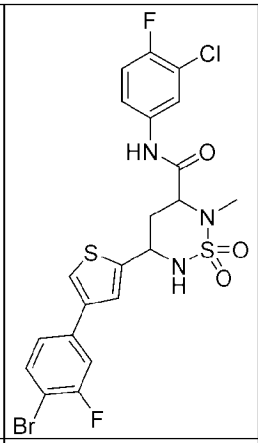
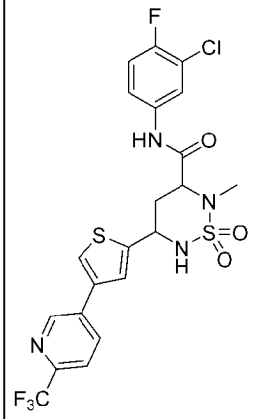
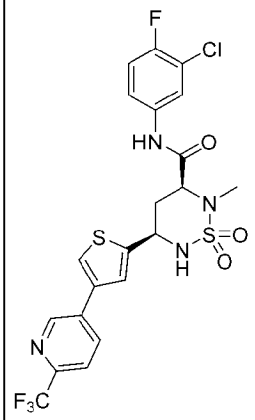
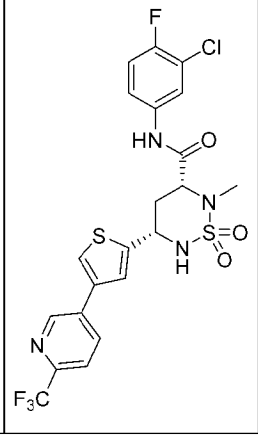
HBV-CSU-159-ISO-II		3%	481,4 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,6 (с, 1H), 8,95-8,88 (м, 1H), 8,52-8 (м, 1H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,22-7,2 (м, 1H), 4,85-4,81 (м, 1H), 4,33 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,32-2,27 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H).
HBV-CSU-160		56%	481,05 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,62 (с, 1H), 8,52 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,76 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,42 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,18 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,81 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=12,4, 3,2 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,31-2,15 (м, 2H).
HBV-CSU-160-ISO-I		6%	481,15 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,50 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,72 (шс, 1H), 7,67 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,81-4,80 (м, 1H), 4,29 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,28-2,11 (м, 2H).

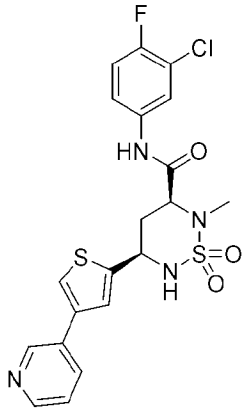
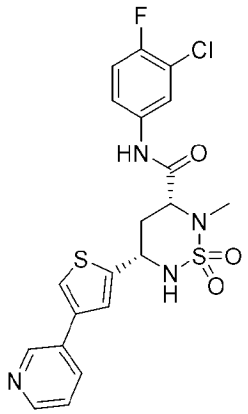
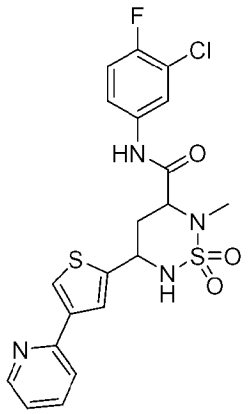
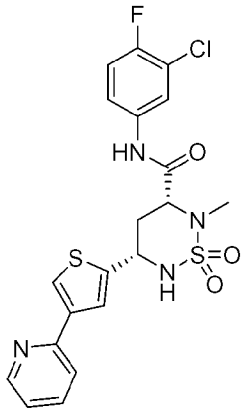
HBV-CSU-160-ISO-II		9%	481,15 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,50 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,72 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,82-4,77 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,31-2,11 (м, 2H).
HBV-CSU-161		30%	484,4 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,4 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,05-7,04 (м, 2H), 4,79-4,70 (м, 1H), 4,3 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,26-2,12 (м, 2H).
HBV-CSU-161-Транс-(Рац)		50%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,04 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,38 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,06-7,03 (м, 2H), 4,90-4,87 (м, 1H), 4,44-4,43 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,35-2,31 (м, 1H), 1,99-1,93 (м, 1H).

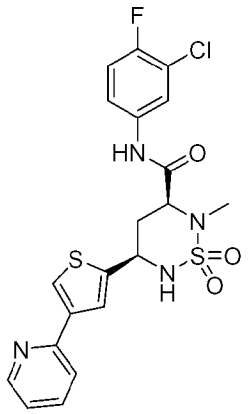
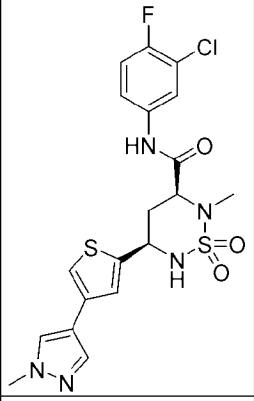
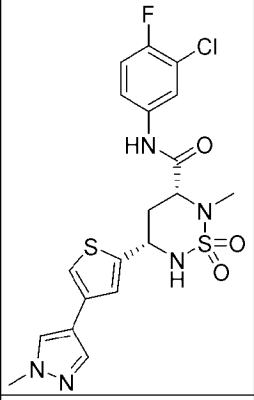
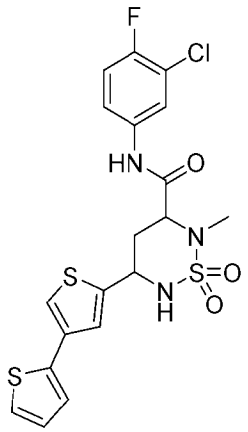
HBV-CSU-161-ISO-I		7%	484,1 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,6 (с, 1H), 8,1-7,97 (м, 1H), 7,69 (шс, 2H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,4 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (шс, 2H), 4,78-4,72 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,26-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-161-ISO-II		9%	484,05 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,1-7,96 (м, 1H), 7,69 (шс, 2H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,4 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (шс, 2H), 4,76-4,73 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,25-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-162		32%	508,2 (M+23)	485,01 для $C_{19}H_{17}ClFN_3O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,53-7,5 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,31-7,29 (м, 1H), 7,19-7,18 (м, 1H), 7,11-7,08 (м, 2H) 4,82-4,76 (м, 1H), 4,31 (дд, J=12, 2,8 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,29-2,21 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 1H).
HBV-CSU-162-ISO-I		5%	508,1 $(M+2)^+$	485,01 для $C_{19}H_{17}ClFN_3O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,6 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,72-7,57 (м, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,31-7,29 (м, 1H), 7,21-7,18 (м, 1H), 7,11-7,08 (м, 2H), 4,81-4,78 (м, 2H), 4,32 (дд, J=12, 2,4 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,35-2,25 (м, 1H), 2,21-2,13 (м, 1H).

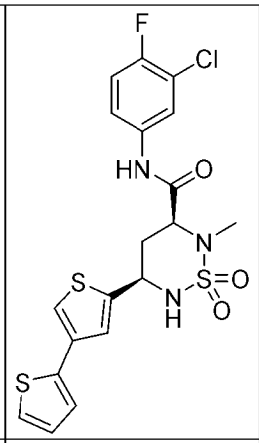
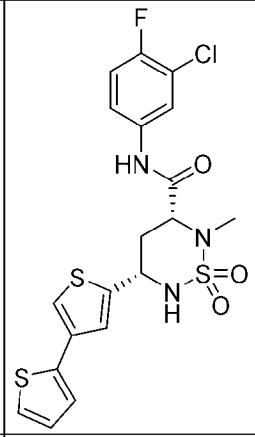
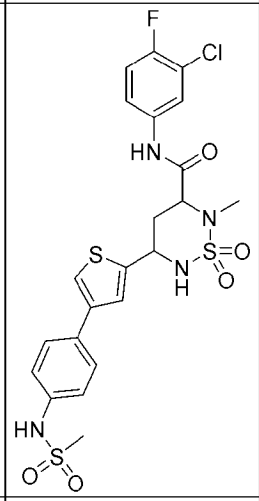
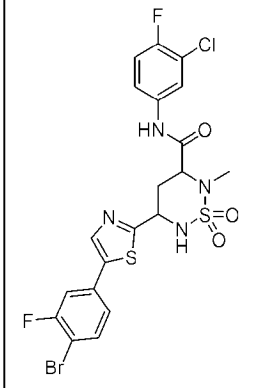
HBV-CSU-162-ISO-II		7%	376 (M-109)	485,01 для $C_{19}H_{17}ClFN_3O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,95 (дд, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,49-7,47 (м, 1H), 7,37 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,27-7,26 (м, 1H), 7,16-7,15 (м, 1H), 7,08-7,04 (м, 2H), 4,76-4,71 (м, 1H), 4,28 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,26-2,21 (м, 1H), 2,18-2,06 (м, 1H).
HBV-CSU-163		25%	572,9 (M+1)	572,04 для $C_{22}H_{22}ClFN_4O_5S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 7,98 (дд, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,63-7,54 (м, 3H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,34-7,32 (м, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,14-7,12 (м, 1H), 4,83-4,77 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,29-2,25 (м, 1H), 2,22-2,14 (м, 1H).
HBV-CSU-163-ISO-I		6%	572,70 (M+1)	572,04 для $C_{22}H_{22}ClFN_4O_5S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,77-7,57 (м, 4H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,85-4,77 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,31-2,13 (м, 2H).

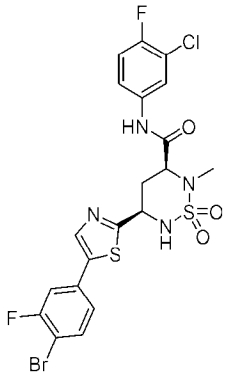
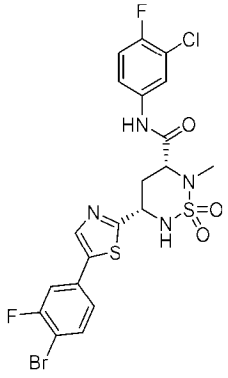
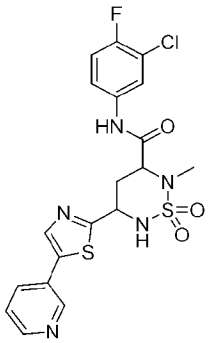
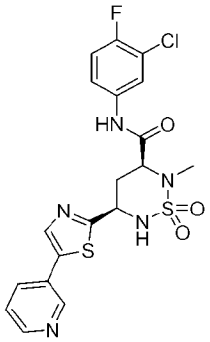
HBV-CSU-163-ISO-II		3%	574,75 (M+2)	572,04 для $C_{22}H_{22}ClFN_4O_5S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,74-7,57 (м, 4H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,12 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,82-4,77 (м, 1H), 4,33-4,30 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,29-2,11 (м, 2H).
HBV-CSU-164		39%	523,6 (M+1)	522,04 для $C_{22}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,6 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,02-7,93 (м, 3H), 7,83-7,75 (м, 3H), 7,6-7,55 (м, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 4,86-4,8 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,27-2,2 (м, 1H).
HBV-CSU-164-ISO-I		11%	523,45 (M+1)	522,04 для $C_{22}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,1-7,92 (м, 3H), 7,83-7,63 (м, 3H), 7,59-7,50 (м, 1H), 7,42-7,29 (м, 1H), 4,84-4,80 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,39-2,33 (м, 1H), 2,26-2,19 (м, 1H).
HBV-CSU-164-ISO-II		11%	523,4 (M+1)	522,04 для $C_{22}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,98-7,89 (м, 3H), 7,79-7,73 (м, 3H), 7,59-7,50 (м, 1H), 7,40-7,38 (м, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,24-4,18 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 1H), 2,2-2,11 (м, 1H).

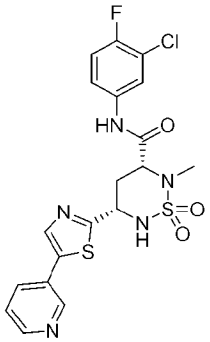
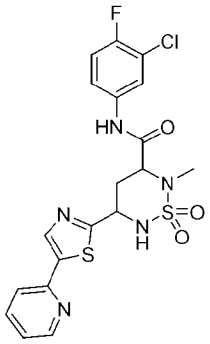
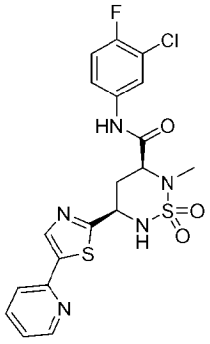
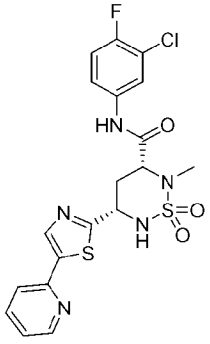
HBV-CSU-165		20%	578,5 (M+2)	574,96 для $C_{21}H_{17}BrClF_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,82-7,69 (м, 4H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,38-2,33 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-166		35%	549,4 (M+1)	548,04 для $C_{21}H_{17}ClF_4N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,63 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,41 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,6-7,55 (м, 1H), 7,42 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,89-4,83 (м, 1H), 4,33 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,28-2,18 (м, 1H).
HBV-CSU-166-ISO-I		13%	549 (M+1)	548,04 для $C_{21}H_{17}ClF_4N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,42-8,39 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81-7,78 (м, 2H), 7,6-7,55 (м, 1H), 7,42 (т, J=9,6 Гц, 1H), 4,87-4,83 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,39-2,33 (м, 1H), 2,28-2,19 (м, 1H).
HBV-CSU-166-ISO-II		11%	549 (M+1)	548,04 для $C_{21}H_{17}ClF_4N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,6 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,41-8,39 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,79-7,76 (м, 2H), 7,6-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,86-4,82 (м, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,39-2,21 (м, 2H).

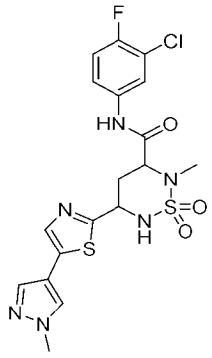
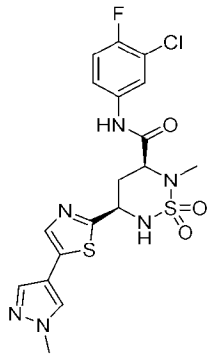
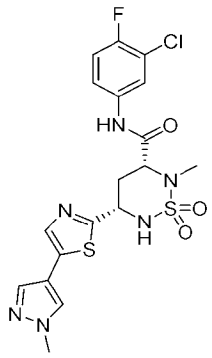
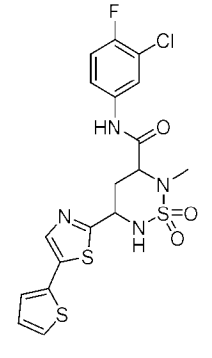
HBV-CSU-167-ISO-I		4%	481,00 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,49 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8 Гц, 1H) 8,03-7,95 (м, 2H), 7,79-7,69 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 4,85-4,81 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 2,63 (м, 3H), 2,38-2,32 (м, 1H), 2,25-2,18 (м, 1H).
HBV-CSU-167-ISO-II		5%	481 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,6 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,49 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,02-7,96 (м, 2H), 7,79-7,68 (м, 2H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 4,85-4,81 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 2,62 (м, 3H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,25-2,18 (м, 1H).
HBV-CSU-168		23%	481,5 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,59-8,53 (м, 1H), 8,16-8,15 (м, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,90-7,74 (м, 4H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 4,35-4,31 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,33-2,24 (м, 1H), 2,22-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-168-ISO-I		9%	481,05(M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 8,61-8,54 (м, 1H), 8,16-8,15 (м, 1H), 7,99 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,91-7,72 (м, 4H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 4,83 (т, J=10,0 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,25-2,18 (м, 1H).

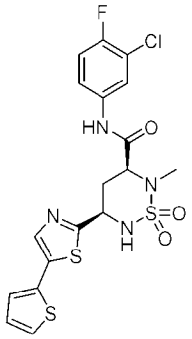
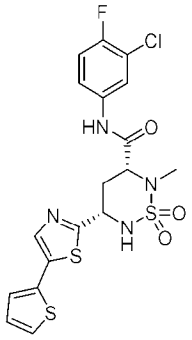
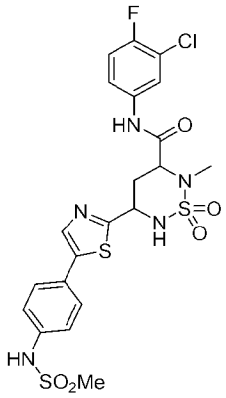
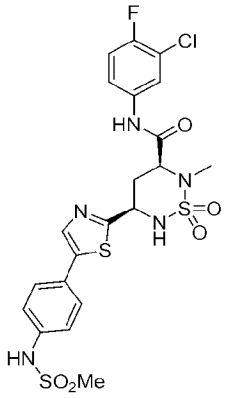
HBV-CSU-168-ISO-II		8%	481,05 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 8,58-8,54 (м, 1H), 8,16-8,15 (м, 1H), 8,00-7,97 (м, 1H), 7,91-7,72 (м, 4H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 4,33 (дд, J=12,1, 2,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,37-2,31 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-169-ISO-I		5%	484,4 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,03-7,96 (м, 2H), 7,76-7,68 (м, 2H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,48-7,32 (м, 3H), 4,78-4,71 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,33-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-169-ISO-II		3%	484,4 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 2H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,47-7,35 (м, 3H), 4,79-4,72 (м, 1H), 4,34-4,28 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,33-2,13 (м, 2H)
HBV-CSU-170		37%	486 (M+1)	485,01 для $C_{19}H_{17}ClFN_3O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,75-7,73 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,47-7,39 (м, 4H), 7,10-7,07 (м, 1H), 4,83-4,77 (м, 1H), 4,31 (дд, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,35-2,28 (м, 1H), 2,22-2,13 (м, 1H).

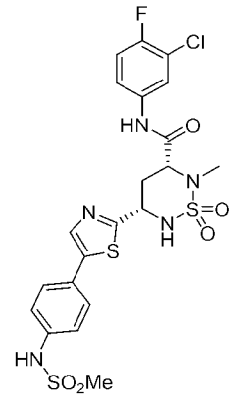
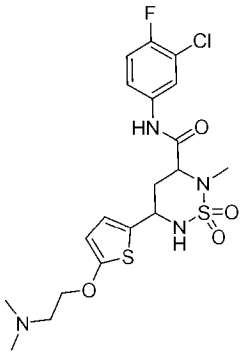
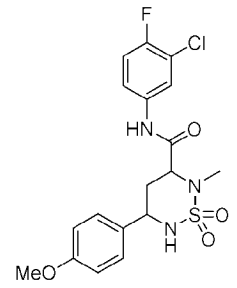
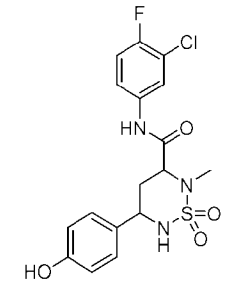
HBV-CSU-170-ISO-I		7%	486,35 (M+1)	485,01 для $C_{19}H_{17}ClFN_3O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,6 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,47-7,38 (м, 4H), 7,09-7,06 (м, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,34-2,29 (м, 1H), 2,21-2,12 (м, 1H).
HBV-CSU-170-ISO-II		6%	486,3 (M+1)	485,01 для $C_{19}H_{17}ClFN_3O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,74-7,73 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,46-7,38 (м, 4H), 7,09-7,06 (м, 1H), 4,81-4,77 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H).
HBV-CSU-171		27%	573,00 (M+1)	572,04 для $C_{22}H_{22}ClFN_4O_5S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,76-7,56 (м, 6H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 4,84-4,78 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,35-2,15 (м, 2H).
HBV-CSU-173		31%	576,80 (M+1)	575,95 для $C_{20}H_{16}BrClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,01-7,95 (м, 2H), 7,82 (дд, J=10,2, 2,3 Гц, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,48 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,00-4,93 (м, 1H), 4,45-4,35 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H);

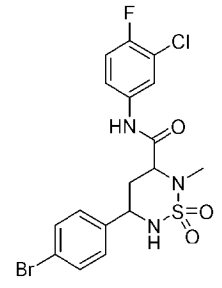
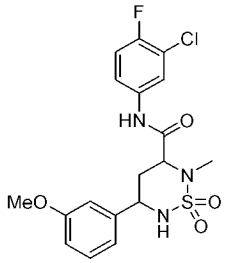
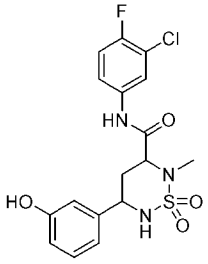
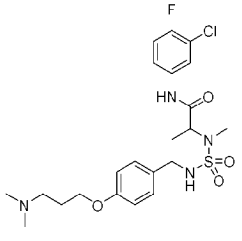
HBV-CSU-173-ISO-I		8%	577,10 (M+1)	575,95 для $C_{20}H_{16}BrClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,01-7,95 (м, 2H), 7,85-7,76 (м, 2H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,48 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,02-4,92 (м, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-173-ISO-II		5%	577,10 (M+1)	575,95 для $C_{20}H_{16}BrClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 2H), 7,86-7,75 (м, 2H), 7,61-7,54 (м, 1H), 7,48 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,02-4,87 (м, 1H), 4,44-4,35 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,28-2,11 (м, 1H).
HBV-CSU-175		27%	482,20 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 8,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,57 (дд, J=4,8, 1,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,11 (дт, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 8,05-7,97 (м, 2H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,53-7,46 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,03-4,95 (м, 1H), 4,42-4,36 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,27-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-175-ISO-I		7%	482,20 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,58 (дд, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,11 (дт, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,02-7,95 (м, 2H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,03-4,94 (м, 1H), 4,43-4,37 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,30-2,16 (м, 1H).

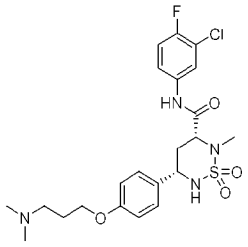
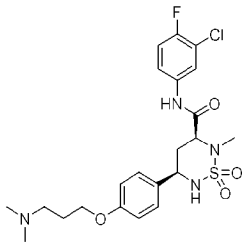
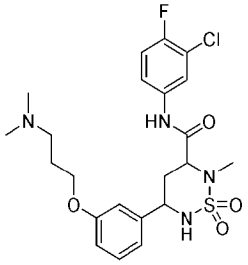
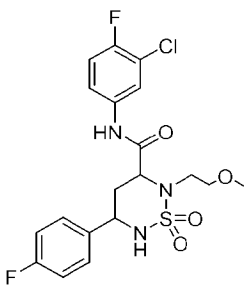
HBV-CSU-175-ISO-II		7%	482,20 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,93 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,57 (дд, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,12-8,08 (м, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 2H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,0 Гц, 1H), 5,00-4,95 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,46-2,39 (м, 1H), 2,29-2,14 (м, 1H).
HBV-CSU-176		38%	482,20 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,58 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,03-7,95 (м, 3H), 7,89 (тд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=6,9, 5,1 Гц, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,40-4,35 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 2,28-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-176-ISO-I		10%	482,10 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,60-8,57 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,03-7,96 (м, 3H), 7,89 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,40-4,35 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,46-2,39 (м, 1H), 2,27-2,16 (м, 1H).
HBV-CSU-176-ISO-II		8%	482,10 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,58 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,03-7,95 (м, 3H), 7,89 (тд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=7,0, 5,3 Гц, 1H), 4,99-4,93 (м, 1H), 4,40-4,35 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 2,27-2,14 (м, 1H).

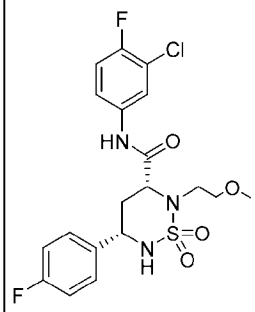
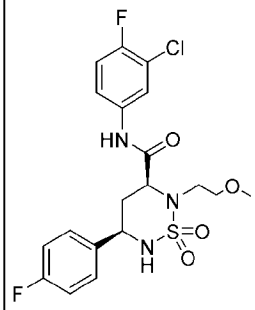
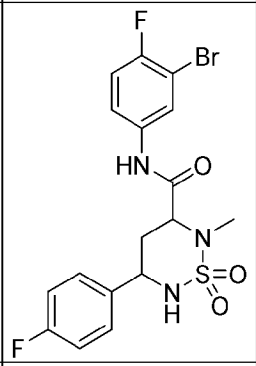
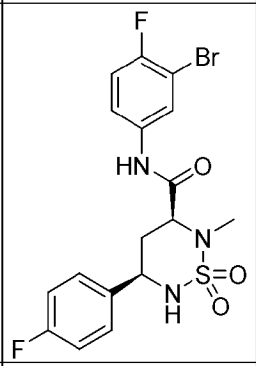
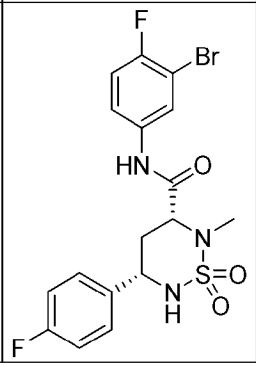
HBV-CSU-177		37%	485,30 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8,2,4 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,94-4,87 (м, 1H), 4,39-4,34 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,41-2,35 (м, 1H), 2,27-2,13 (м, 1H).
HBV-CSU-177-ISO-I		7%	485,20 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,95-7,88 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,3 Гц, 1H), 4,93-4,88 (м, 1H), 4,39-4,33 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,25-2,13 (м, 1H).
HBV-CSU-177-ISO-II		7%	485,20 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,95-4,86 (м, 1H),4,39-4,34 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,41-2,35 (м, 1H), 2,25-2,14 (м, 1H).
HBV-CSU-178		43%	487,20 (M+1)	486,01 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,03-7,89 (м, 3H), 7,62 (дд, J=5,1, 0,8 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,14 (дд, J=5,0, 3,6 Гц, 1H), 4,98-4,91 (м, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,25-2,14 (м, 1H).

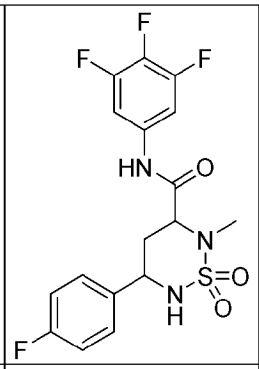
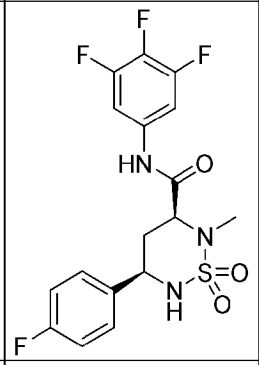
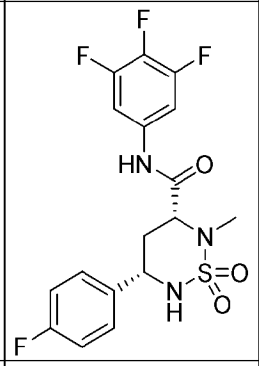
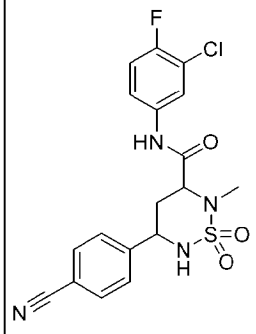
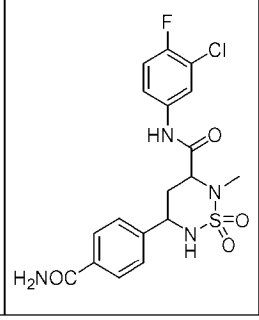
HBV-CSU-178-ISO-I		3,3%	487,1 (M+1)	486,01 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,00-7,94 (м, 4H), 7,62 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,14 (дд, J=5,1, 3,6 Гц, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,44-2,37 (м, 1H), 2,26-2,13 (м, 1H).
HBV-CSU-178-ISO-II		5%	487,2 (M+1)	486,01 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,01-7,94 (м, 3H), 7,62 (дд, J=5,1, 1,1 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,14 (дд, J=5,1, 3,6 Гц, 1H), 5,00-4,89 (м, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,44-2,37 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-179		42%	574,3 (M+1)	573,04 для $C_{21}H_{21}ClFN_5O_5S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 9,95 (шс, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00-7,92 (м, 2H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,94 (t, J=9,0 Гц, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,44-2,37 (м, 1H), 2,27-2,16 (м, 1H).
HBV-CSU-179-ISO-I		7%	574,1 (M+1)	573,04 для $C_{21}H_{21}ClFN_5O_5S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 9,95 (шс, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,7, 2,3 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,61-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,96-4,92 (м, 1H), 4,40-4,35 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,27-2,14 (м, 1H).

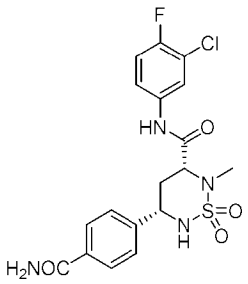
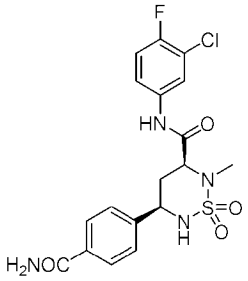
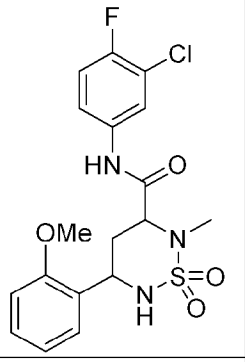
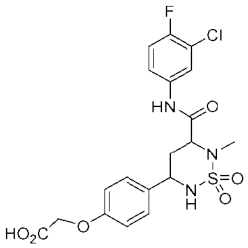
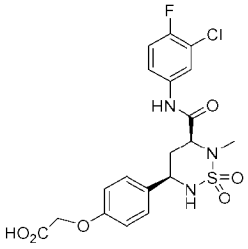
HBV-CSU-179-ISO-II		4%	574,1 (M+1)	573,04 для $C_{21}H_{21}ClFN_5O_5S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01-7,93 (м, 2H), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,01-4,91 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,27-2,16 (м, 1H).
HBV-CSU-188		2%	491,1 (M+1)	490,09 для $C_{19}H_{24}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,88 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,4 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,76-6,75 (м, 1H), 6,22-6,21 (м, 1H), 4,63-4,58 (м, 2H), 4,26 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 4,13 (т, J=5,6 Гц, 1H), 2,78-2,72 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,33 (с, 6H), 2,21-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-200		59%	428,0 (M+1)	427,08 для $C_{18}H_{19}ClFN_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,46-7,36 (м, 4H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,55-4,48 (м, 1H), 4,24 (дд, J=11,2, 3,6 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,14-1,98 (м, 2H).
HBV-CSU-201		42%	414,3 (M+1)	413,06 для $C_{17}H_{17}ClFN_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,52 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,74 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,48-4,42 (м, 1H), 4,24-4,20 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,13-1,96 (м, 2H).

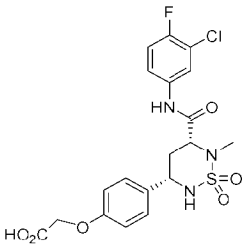
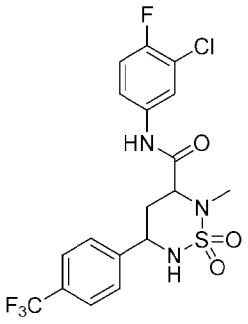
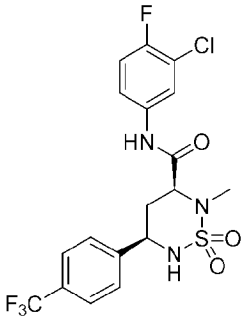
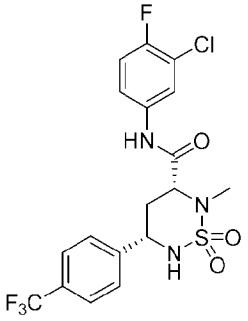
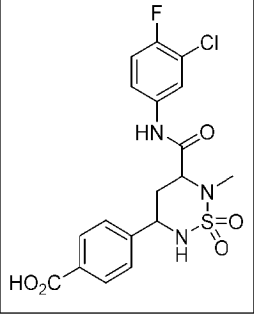
HBV-CSU-202		80%	478,00 (M+2)	474,98 для $C_{17}H_{16}BrClFN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,60-7,7,52 (м, 4H), 7,42-7,36 (м, 3H), 4,57-4,54 (м, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,07-2,02 (м, 2H);
HBV-CSU-204		42%	428,35 (M+1)	427,08 для $C_{18}H_{19}ClFN_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,54-7,51 (м, 2H), 7,4 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7 (м, 2H), 6,88 (д, J=8 Гц, 1H), 4,6-4,53 (м, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,10-2,02 (м, 2H).
HBV-CSU-205		39%	413,85(M+1)	413,06 для $C_{17}H_{17}ClFN_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,47 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,87-6,83 (м, 2H), 6,71 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,48-4,46 (м, 1H), 4,29-4,24 (м, 1H). 2,62 (с, 3H), 2,07-2,03 (м, 2H).
HBV-CSU-208		36%	499,10 (M+1)	498,15 для $C_{22}H_{28}ClFN_4O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,46-7,34 (м, 4H), 6,90 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,53-4,48 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,98 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,34 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,14 (с, 6H), 2,09-1,99 (м, 2H), 1,87-1,79 (м, 2H).

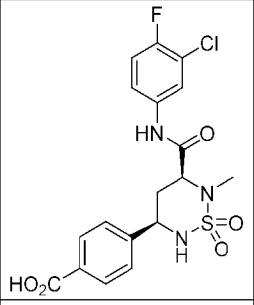
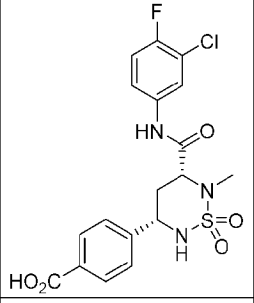
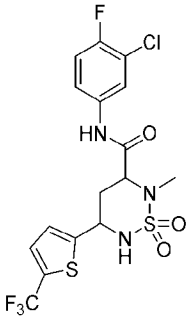
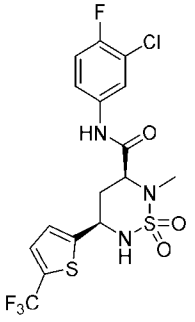
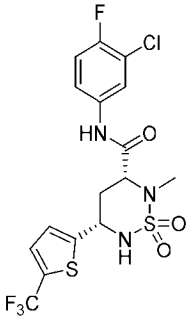
HBV-CSU-208-ISO-I		3%	499,10 (M+1)	498,15 для $C_{22}H_{28}ClFN_4O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,46-7,34 (м, 4H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,98 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,34 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,14 (с, 6H), 2,08-2,01 (м, 2H), 1,84-1,80 (м, 2H).
HBV-CSU-208-ISO-II		4%	499,15 (M+1)	498,15 для $C_{22}H_{28}ClFN_4O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,46-7,35 (м, 4H), 6,91 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 3,99 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,49-2,42 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,09-2,02 (м, 2H), 1,88-1,84 (м, 2H).
HBV-CSU-209		3%	499,05 (M+1)	498,15 для $C_{22}H_{28}ClFN_4O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,01 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=7,6, 2,4 Гц, 1H), 4,56-4,54 (м, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 4,03 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,75-2,68 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,50-2,46 (м, 6H), 2,08-1,94 (м, 4H).
HBV-CSU-210		53%	460,45 (M+1)	459,08 для $C_{19}H_{20}ClF_2N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,44 (с, 1H), 7,9 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,54-7,44 (м, 4H), 7,37 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,21-7,16 (м, 2H), 4,58-4,51 (м, 2H), 3,5-3,32 (м, 3H), 3,14 (с, 3H), 3,11-2,92 (м, 1H), 2,02-1,83 (м, 2H).

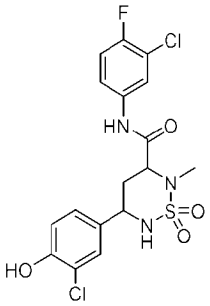
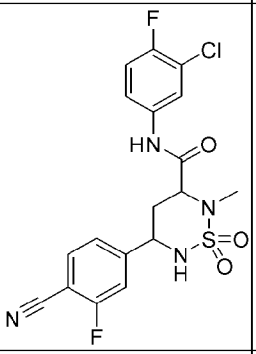
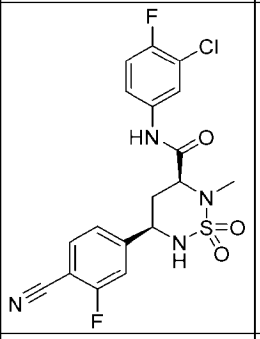
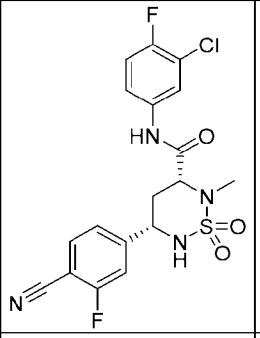
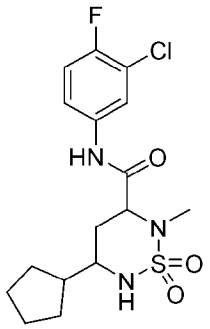
HBV-CSU-210-ISO-I		2%	460,04 (M+1)	459,08 для $C_{19}H_{20}ClF_2N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,47 (с, 1H), 7,93 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,47 (м, 4H), 7,40 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,21 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,61-4,54 (м, 2H), 3,53-3,35 (м, 4H, слитый), 3,15 (с, 3H), 3,12-3,05 (м, 1H), 2,04-1,89 (м, 2H).
HBV-CSU-210-ISO-II		4%	460,4 (M+1)	459,08 для $C_{19}H_{20}ClF_2N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,47 (с, 1H), 7,93 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,57-7,47 (м, 4H), 7,4 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,21 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,61-4,55 (м, 2H), 3,53-3,35 (м, 4H), 3,15 (с, 3H), 3,14-3,09 (м, 1H), 2,05-1,86 (м, 2H).
HBV-CSU-211		67%	460,4 (M+1)	459,01 для $C_{17}H_{16}BrF_2N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,49 (с, 1H), 8,04 (дд, J=6,0, 2,4 Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 4H), 7,33 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,18 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,6-4,53 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,07-2,02 (м, 2H).
HBV-CSU-211-ISO-I		28%	462,05 (M+2)	459,01 для $C_{17}H_{16}BrF_2N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,51 (с, 1H), 8,08 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 4H), 7,36 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,59-4,55 (м, 1H), 4,30-4,28 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,05-2,04 (м, 2H).
HBV-CSU-211-ISO-II		29%	462,00 (M+2)	459,01 для $C_{17}H_{16}BrF_2N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,52 (с, 1H), 8,08 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,58-7,49 (м, 4H), 7,36 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,60-4,56 (м, 1H), 4,25-4,23 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,07-2,05 (м, 2H).

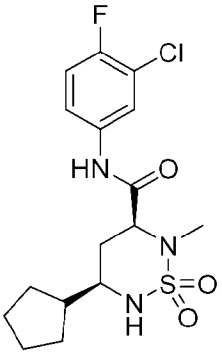
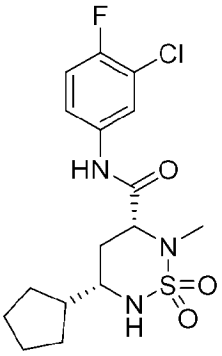
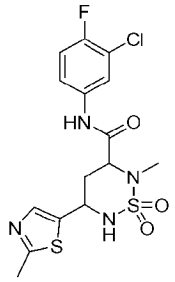
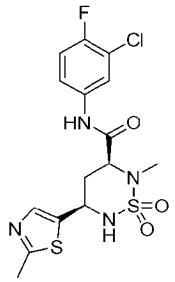
HBV-CSU-212		70%	418,00 (M+1)	417,08 для $C_{17}H_{15}F_4N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,69 (с, 1H), 7,65-7,47 (м, 5H), 7,21 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,62-4,55 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,08-2,02 (м, 2H).
HBV-CSU-212-ISO-I		15%	418,00 (M+1)	417,08 для C17H15F4N3O3S	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,69 (с, 1H), 7,65-7,46 (м, 5H), 7,22 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,60-4,54 (м, 1H), 4,34-4,25 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,09-2,00 (м, 2H).
HBV-CSU-212-ISO-II		12%	418,55(M+1)	417,08 для C17H15F4N3O3S	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,70 (с, 1H), 7,65-7,46 (м, 5H), 7,21 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,63-4,54 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,10-2,00 (м, 2H).
HBV-CSU-213		20%	423,05 (M+1)	422,06 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,4, 1,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,67-7,64 (м, 3H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,38 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,71-4,66 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,14-1,97 (м, 2H).
HBV-CSU-214		32%	441,05 (M+1)	440,07 для $C_{18}H_{18}ClFN_4O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,59-7,52 (м, 4H), 7,43-7,37 (м, 2H), 4,65-4,64 (м, 1H), 4,28 (дд, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,14-2,06 (м, 2H).

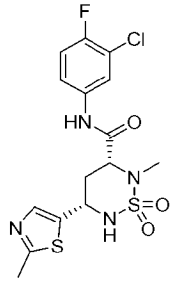
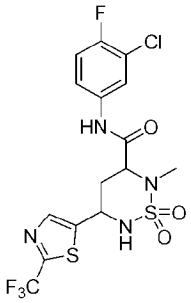
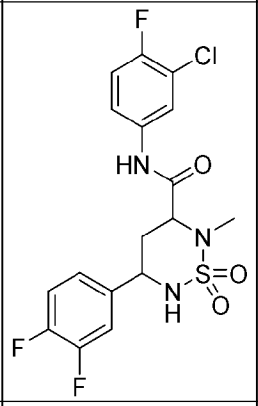
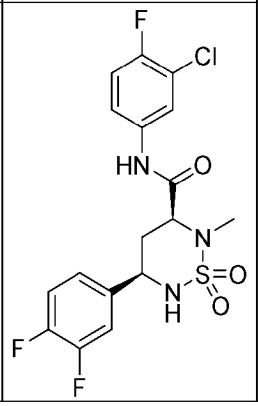
HBV-CSU-214-ISO-I		8%	441,10 (M+1)	440,07 для $C_{18}H_{18}ClFN_4O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,86 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,61-7,51 (м, 4H), 7,42-7,36 (м, 2H), 4,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23-4,22 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,12-1,99 (м, 2H).
HBV-CSU-214-ISO-II		12%	441,15 (M+1)	440,07 для $C_{18}H_{18}ClFN_4O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 2H), 7,85 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,56-7,51 (м, 4H), 7,41-7,36 (м, 2H), 4,67-4,58 (м, 1H), 4,28-4,18 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,10-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-215		24%	428,05 (M+1)	427,08 для $C_{18}H_{19}ClFN_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,53-7,29 (м, 5H), 7,04-6,95 (м, 2H), 4,97-4,96 (м, 1H), 4,18 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,05-1,91 (м, 2H).
HBV-CSU-216		78%	472,00 (M+1)	471,07 для $C_{19}H_{19}ClFN_3O_6S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 13,0 (шс, 1H), 10,54 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,47-7,35 (м, 4H), 6,92-6,89 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,54-4,48 (м, 1H), 4,24 (дд, J=11,2, 3,6 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,11-2,03 (м, 2H).
HBV-CSU-216-ISO-I		10%	472,10 (M+1)	471,07 для $C_{19}H_{19}ClFN_3O_6S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,94 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,58-7,32 (м, 5H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,59-4,50 (м, 3H), 4,23-4,21 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,10-2,00 (м, 2H).

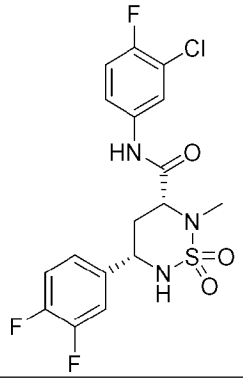
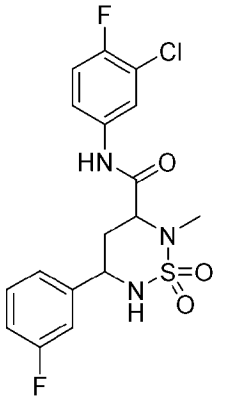
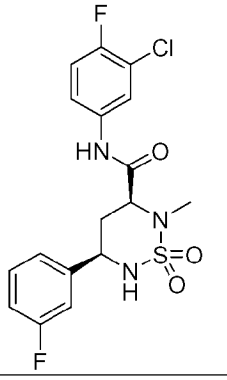
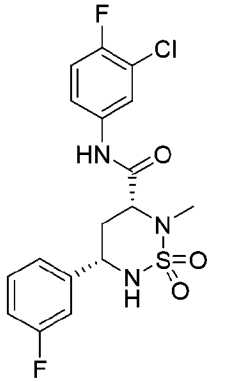
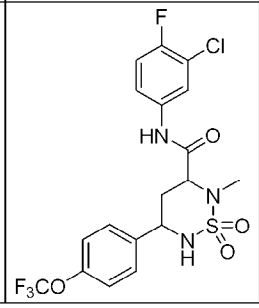
HBV-CSU-216-ISO-II		27%	472,10 (M+1)	471,07 для $C_{19}H_{19}ClFN_3O_6S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 1H), 7,58-7,31 (м, 5H), 6,93-6,84 (м, 2H), 4,61-4,48 (м, 3H), 4,25-4,21 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,16-1,97 (м, 2H).
HBV-CSU-217		50%	466,15 (M+1)	465,05 для $C_{18}H_{16}ClF_4N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,78-7,75 (м, 2H), 7,71-7,65 (м, 3H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,4 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,71-4,68 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,2, 3,2 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,19-2,06 (м, 2H).
HBV-CSU-217-ISO-I		17%	466,15 (M+1)	465,05 для $C_{18}H_{16}ClF_4N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,80-7,66 (м, 5H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,71-4,68 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,5, 3,1 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,20-2,00 (м, 2H).
HBV-CSU-217-ISO-II		15%	466,15 (M+1)	465,05 для $C_{18}H_{16}ClF_4N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,80-7,66 (м, 5H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,72-4,69 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,5, 3,2 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,20-2,00 (м, 2H).
HBV-CSU-218		42%	442,1 (M+1)	441,06 для $C_{18}H_{17}ClFN_3O_5S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 13 (шс, 1H), 10,59 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 3H), 7,65-7,53 (м, 4H), 7,4 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,7-4,63 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,13-2,06 (м, 2H).

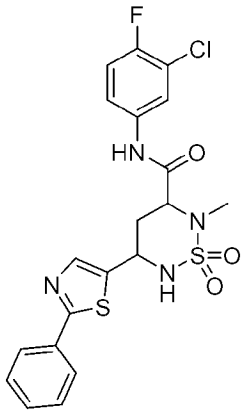
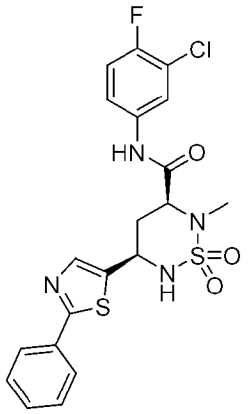
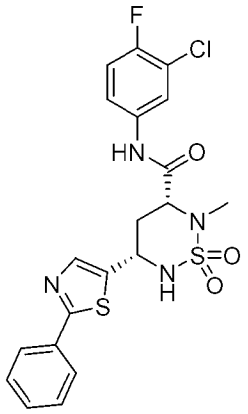
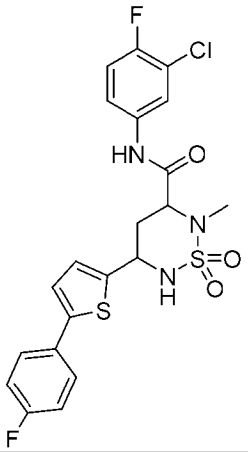
HBV-CSU-218-ISO-I		5%	442,05 (M+1)	441,06 для $C_{18}H_{17}ClFN_3O_5S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 13,00 (шс, 1H), 10,57 (с, 1H), 7,97-7,93 (м, 3H), 7,64-7,58 (м, 4H), 7,42-7,36 (м, 1H), 4,68-4,66 (м, 1H), 4,32-4,30 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,12-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-218-ISO-II		14%	442,15 (M+1)	441,06 для $C_{18}H_{17}ClFN_3O_5S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 13,00 (шс, 1H), 10,57 (с, 1H), 7,97-7,93 (м, 3H), 7,64-7,58 (м, 4H), 7,42-7,36 (м, 1H), 4,68-4,66 (м, 1H), 4,32-4,30 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,12-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-219		36 %	472,10 (M+1)	471,01 для $C_{16}H_{14}ClF_4N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,85-7,83 (м, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 4,91-4,88 (м, 1H), 4,34-4,31 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,14-2,11 (м, 1H).
HBV-CSU-219-ISO-I		9%	472,10 (M+1)	471,01 для $C_{16}H_{14}ClF_4N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,64-7,63 (м, 1H), 7,56-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 4,88-4,86 (м, 1H), 4,37-4,28 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,10 (м, 2H).
HBV-CSU-219-ISO-II		9%	472,10 (M+1)	471,01 для $C_{16}H_{14}ClF_4N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,64-7,62 (м, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 4,90-4,86 (м, 1H), 4,33 (дд, J=12,1, 2,7 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,29 (м, 1H), 2,17-2,03 (м, 1H).

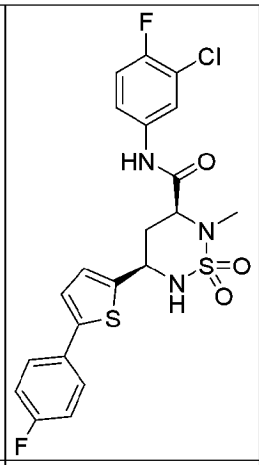
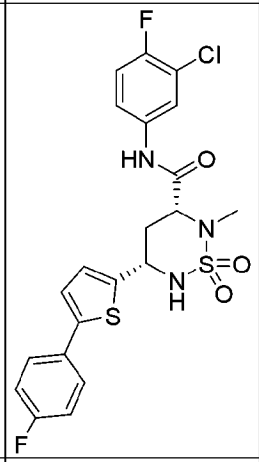
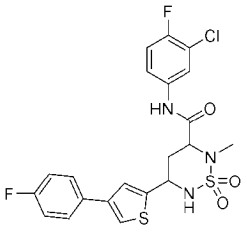
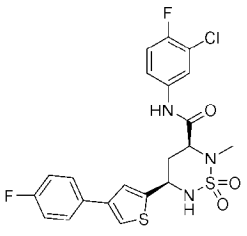
HBV-CSU-220		69%	448,05 (M+1)	447,02 для $C_{17}H_{16}Cl_2FN_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,53 (с, 1H), 10,23 (шс, 1H), 7,93 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 3H), 7,19 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,49-4,43 (м, 1H), 4,23-4,19 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,05-1,99 (м, 2H).
HBV-CSU-221		50%	441,10 (M+1)	440,05 для $C_{18}H_{15}ClF_2N_4O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98-7,94 (м, 2H), 7,67-7,52 (м, 4H), 7,40 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,78-4,57 (м, 1H), 4,29-4,28 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,14-1,98 (м, 2H).
HBV-CSU-221-ISO-I		10%	441 (M+1)	440,05 для $C_{18}H_{15}ClF_2N_4O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 2H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,75-4,71 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,17-2,00 (м, 2H).
HBV-CSU-221-ISO-II		3%	441,35 (M+1)	440,05 для $C_{18}H_{15}ClF_2N_4O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 2H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,53-7,51 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 1H), 4,75-4,70 (м, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,16-2,00 (м, 2H).
HBV-CSU-222		68%	390,05 (M+1)	389,10 для $C_{16}H_{21}ClFN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,99-3,95 (м, 1H), 3,13-3,06 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,89-1,12 (м, 11H).

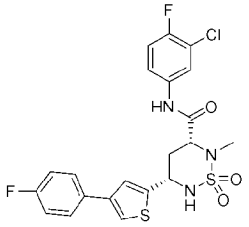
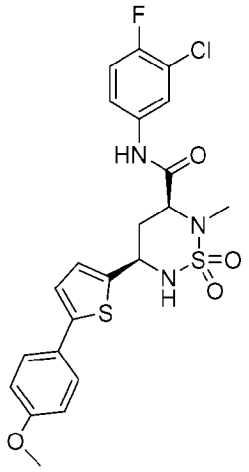
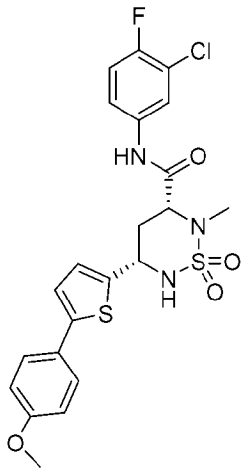
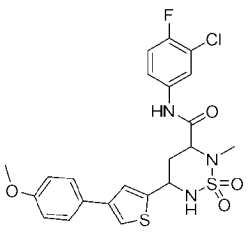
HBV-CSU-222-ISO-I		3%	390,20 (M+1)	389,10 для $C_{16}H_{21}ClFN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,49 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,91-1,12 (м, 11H).
HBV-CSU-222-ISO-II		5%	390,20 (M+1)	389,10 для $C_{16}H_{21}ClFN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,49 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 3,12-3,09 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,89-1,13 (м, 11H).
HBV-CSU-224		21%	419,20 (M+1)	418,03 для $C_{15}H_{16}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,89-4,77 (м, 1H), 4,30 (дд, J=11,6, 2,9 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,27-2,06 (м, 2H).
HBV-CSU-224-ISO-I		8,1%	419,1 (M+1)	418,03 для $C_{15}H_{16}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,87-4,79 (м, 1H), 4,32-4,26 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,25-2,18 (м, 1H), 2,17-2,07 (м, 1H).

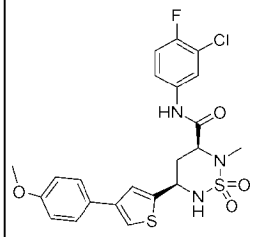
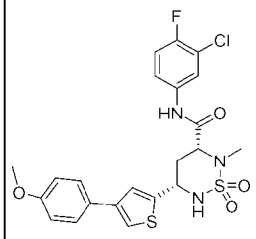
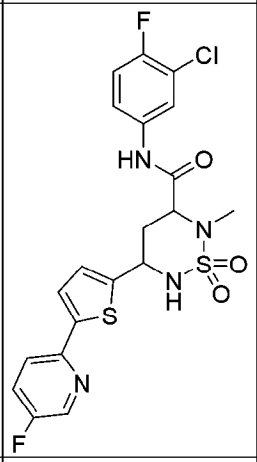
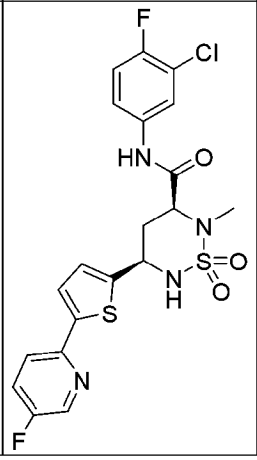
HBV-CSU-224-ISO-II		11%	419,1 (M+1)	418,03 для $C_{15}H_{16}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,87-4,78 (м, 1H), 4,32-4,26 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,18-2,08 (м, 1H).
HBV-CSU-226		86%	473,20 (M+1)	472,01 для $C_{15}H_{13}ClF_4N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 2H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,07-5,02 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,37-2,31 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H).
HBV-CSU-230		30%	434,00 (M+1)	433,05 для $C_{17}H_{15}ClF_3N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 3H), 7,52-7,33 (м, 3H), 4,64-4,58 (м, 1H), 4,25 (дд, J=11,2, 4,4 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,11-1,99 (м, 2H).
HBV-CSU-230-ISO-I		14%	434,10 (M+1)	433,05 для $C_{17}H_{15}ClF_3N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 3H), 7,49-7,37 (м, 2H), 7,34-7,33 (м, 1H), 4,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=14,8, 4,0 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,11-2,02 (м, 2H).

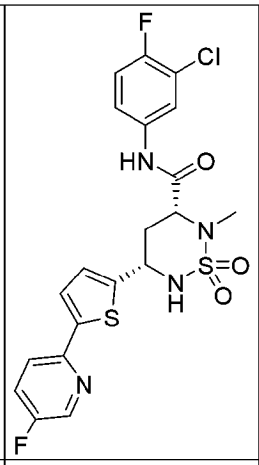
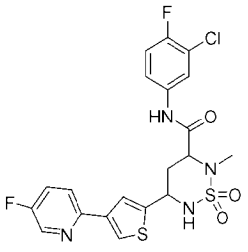
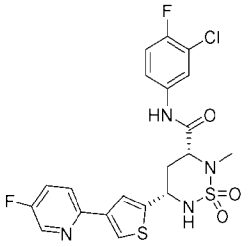
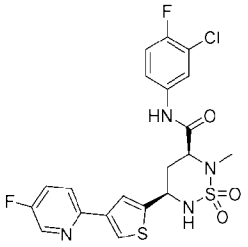
HBV-CSU-230-ISO-II		8%	434,10 (M+1)	433,05 для $C_{17}H_{15}ClF_3N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,60-7,32 (м, 6H), 4,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,11-1,99 (м, 2H).
HBV-CSU-231		43%	416,10 (M+1)	415,06 для $C_{17}H_{16}ClF_2N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,62-7,50 (м, 2H), 7,48-7,27 (м, 4H), 7,18-7,13 (м, 1H), 4,62 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=11,2, 3,5 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,16-1,98 (м, 2H).
HBV-CSU-231-ISO-I		10%	416,10 (M+1)	415,06 для $C_{17}H_{16}ClF_2N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,62-7,50 (м, 2H), 7,48-7,27 (м, 4H), 7,21-7,11 (м, 1H), 4,63-4,59 (м, 1H), 4,27 (дд, J=11,2, 3,5 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,16-1,98 (м, 2H).
HBV-CSU-231-ISO-II		11%	416,10 (M+1)	415,06 для $C_{17}H_{16}ClF_2N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,61-7,48 (м, 2H), 7,48-7,27 (м, 4H), 7,21-7,11 (м, 1H), 4,66-4,58 (м, 1H), 4,26 (дд, J=11,1, 3,5 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,16-1,97 (м, 2H).
HBV-CSU-232		64%	481,90 (M+1)	481,05 для $C_{18}H_{16}ClF_4N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 4H), 7,42-7,37 (м, 3H), 4,65-4,64 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,12-2,07 (м, 2H).

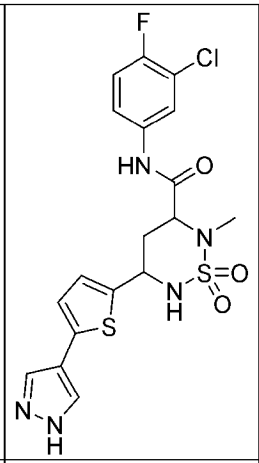
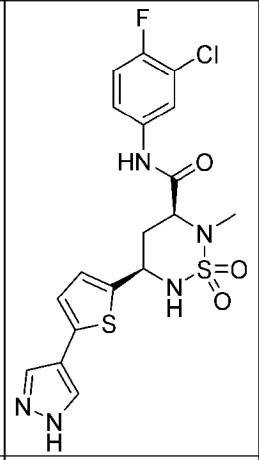
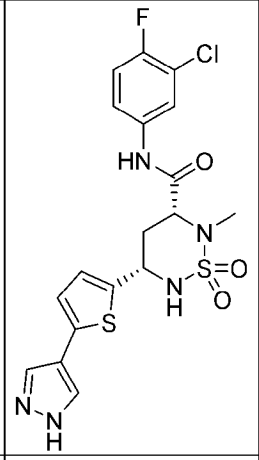
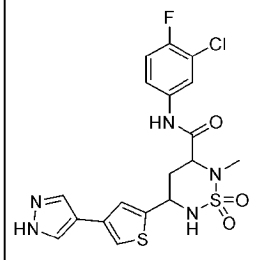
HBV-CSU-235		79%	481,2 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,95-7,92 (м, 3H), 7,85 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,54-7,47 (м, 3H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,01-4,88 (м, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,35-2,29 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-235-ISO-I		5,1%	481,2 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,95-7,92 (м, 3H), 7,85 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,54-7,47 (м, 3H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,99-4,89 (м, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,35-2,29 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-235-ISO-II		5,1%	481,2 (M+1)	480,05 для $C_{20}H_{18}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 7,98 (дд, J=2,6, 6,8 Гц, 1H), 7,95-7,91 (м, 3H), 7,85 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,54-7,47 (м, 3H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,35-2,28 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 1H).
HBV-CSU-238		35%	388,0 (M-109)	497,04 для $C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,69-7,66 (м, 2H), 7,58-7,57 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 2H), 7,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,82-4,77 (м, 1H), 4,31 (дд, J=12,0, 3,2 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,26-1,99 (м, 2H).

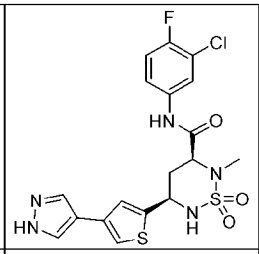
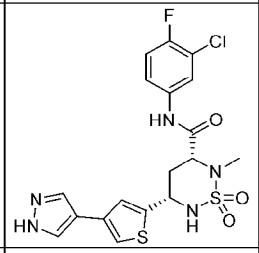
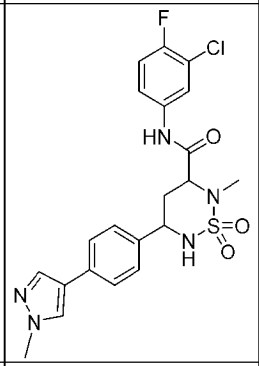
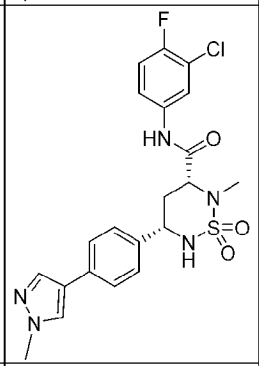
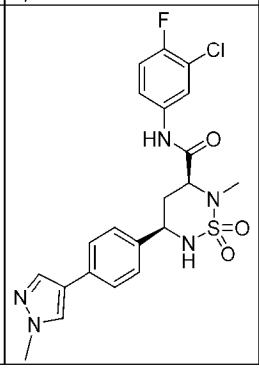
HBV-CSU-238-ISO-I		9%	388,0 (M-109)	497,04 для $C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,75 (шс, 1H), 7,70-7,65 (м, 2H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,29-2,11 (м, 2H).
HBV-CSU-238-ISO-II		13%	498,00 (M+1)	497,04 для $C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,74-7,66 (м, 3H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 7,14 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,81-4,78 (м, 1H), 4,30 (дд, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,29-2,11 (м, 2H).
HBV-CSU-239		41%	497,65 (M+1)	497,04 для $C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 7,99 (дд, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,78-7,74 (м, 3H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,42 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,24 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,82-4,81 (м, 1H), 4,29 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,36-2,16 (м, 2H).
HBV-CSU-239-ISO-I		12%	498,05 (M+1)	497,04 для $C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,78-7,74 (м, 3H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,41 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 4,81-4,80 (м, 1H), 4,29 (дд, J=12,4, 3,2 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,36-2,15 (м, 2H).

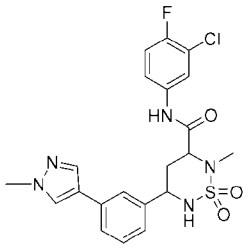
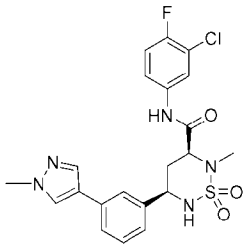
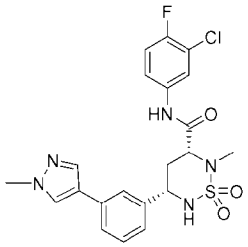
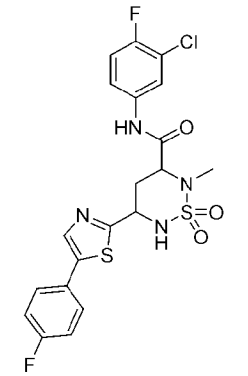
HBV-CSU-239-ISO-II		8%	498,00 (M+1)	497,04 для $C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,78-7,74 (м, 3H), 7,59-7,55 (м, 2H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 4,79 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,27 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,36-2,18 (м, 2H).
HBV-CSU-240-ISO-I		4%	509,05 (M^+)	509,06 для $C_{22}H_{21}ClFN_3O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,58-7,55 (м, 3H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,11-7,09 (м, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,81-4,77 (м, 1H), 4,30 (дд, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,33-2,11 (м, 2H).
HBV-CSU-240-ISO-II		10%	510,95 (M+1)	509,06 для $C_{22}H_{21}ClFN_3O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,8 Гц, 1H), 7,71 (шс, 1H), 7,58-7,55 (м, 3H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,77 (т, J=10,8 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,28-2,11 (м, 2H).
HBV-CSU-241		67%	510,05 (M+1)	509,06 для $C_{22}H_{21}ClFN_3O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,74-7,55 (м, 6H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,83-4,78 (м, 1H), 4,29 (дд, J=12,0, 2,4 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,36-2,18 (м, 2H).

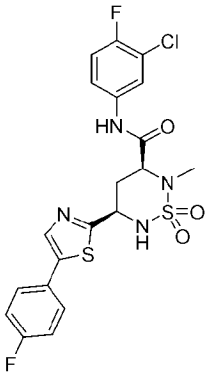
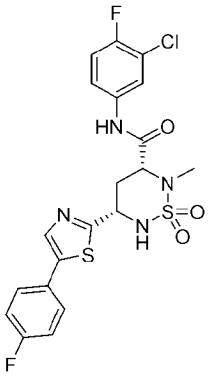
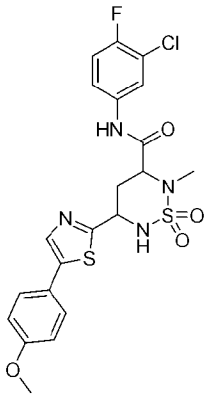
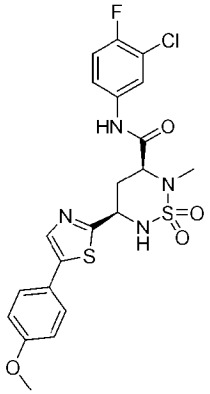
HBV-CSU-241-ISO-I		19%	510,05 (M+1)	509,06 для $C_{22}H_{21}ClFN_3O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,62 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,70-7,55 (м, 6H), 7,42 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,79 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,29 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,36-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-241-ISO-II		20%	510,05 (M+1)	509,06 для $C_{22}H_{21}ClFN_3O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,69-7,54 (м, 6H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,28-4,27 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,38-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-242		4%	499,10 (M+1)	498,04 для $C_{20}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,64 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,42 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,84-7,75 (м, 2H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,41-7,27 (м, 2H), 4,88-4,83 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,31-2,12 (м, 2H).
HBV-CSU-242-ISO-I		3%	499,10 (M+1)	498,04 для $C_{20}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,53-8,52 (м, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,95 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,84-7,75 (м, 2H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,17-7,16 (м, 1H), 4,81-4,78 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,16 (м, 2H).

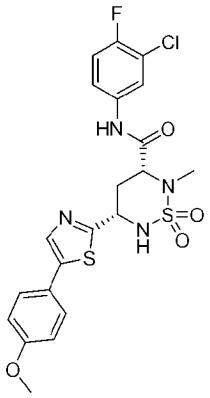
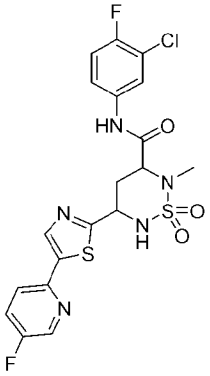
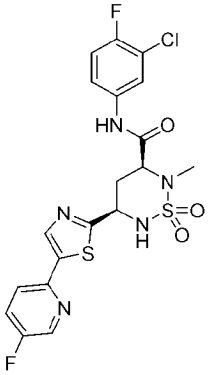
HBV-CSU-242-ISO-II		4%	499,10 (M+1)	498,04 для $C_{20}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,52-8,51 (м, 1H), 7,99-7,96 (м, 2H), 7,80-7,74 (м, 3H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,16-7,15 (м, 1H), 4,80-4,77 (м, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,32-2,12 (м, 2H).
HBV-CSU-243		35%	499,10 (M+1)	498,04 для $C_{20}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,56 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,81-7,73 (м, 3H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,83 (т, J=10,0 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=12,0, 2,4 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,35-2,18 (м, 2H).
HBV-CSU-243-ISO-I		3,5%	499,05 (M+1)	498,04 для $C_{20}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,56 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,02-7,92 (м, 2H), 7,81-7,75 (м, 3H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,88-4,77 (м, 1H), 4,33 (дд, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,35-2,15 (м, 2H).
HBV-CSU-243-ISO-II		4,4%	499,05 (M+1)	498,04 для $C_{20}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,56 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,02-7,92 (м, 2H), 7,84-7,71 (м, 3H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,82-4,80 (м, 1H), 4,33 (дд, J=11,9, 2,7 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,38-2,29 (м, 1H), 2,27-2,12 (м, 1H).

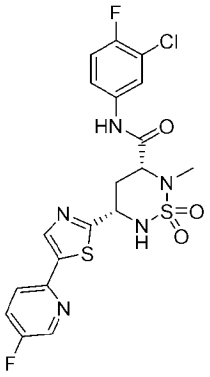
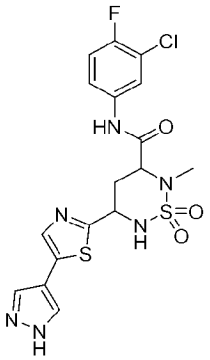
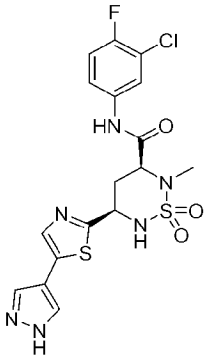
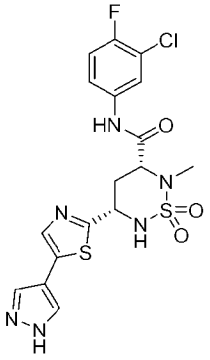
HBV-CSU-244		31%	470,15 (M+1)	469,04 для $C_{18}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 13,00 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,69-7,54 (м, 3H), 7,44-7,35 (м, 1H), 7,09-7,04 (м, 2H), 4,75-4,72 (м, 1H), 4,38-4,29 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,32-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-244-ISO-I		4%	470,05 (M+1)	469,04 для $C_{18}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 13,05 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,88-7,77 (м, 3H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,07-7,02 (м, 2H), 4,73-4,72 (м, 1H), 4,48-4,44 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,23-2,10 (м, 2H).
HBV-CSU-244-ISO-II		5%	470,10 (M+1)	469,04 для $C_{18}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 13,02 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 8,06-7,54 (м, 5H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,07-7,04 (м, 2H), 4,74 (т, J=10,8 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,16-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-245		52%	470,10 (M+1)	469,04 для $C_{18}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,99-7,95 (м, 3H), 7,69 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 4,78-4,77 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,17 (м, 2H).

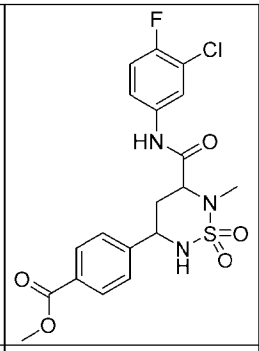
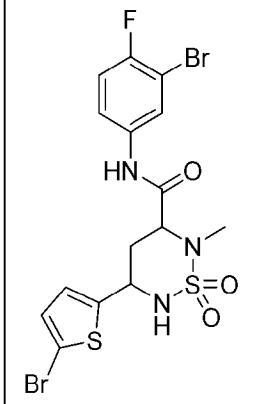
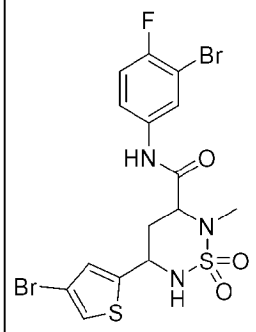
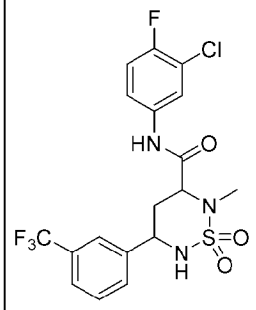
HBV-CSU-245-ISO-I		5%	470,10 (M+1)	469,04 для $C_{18}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 12,84 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 7,99-7,37 (м, 8H), 4,74-4,73 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,37-1,99 (м, 2H).
HBV-CSU-245-ISO-II		4%	470,10 (M+1)	469,04 для $C_{18}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 12,85 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 8,06-7,39 (м, 8H), 4,75 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,27-4,26 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,32-2,15 (м, 2H).
HBV-CSU-246		32%	478,10 (M+1)	477,10 для $C_{21}H_{21}ClFN_5O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (дд, J=7,2, 2,4 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,58-7,38 (м, 7H), 4,57-4,56 (м, 1H), 4,29-4,24 (м, 1H), 3,86 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,10-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-246-ISO-I		10%	478,10 (M+1)	477,10 для $C_{21}H_{21}ClFN_5O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,58-7,38 (м, 7H), 4,57-4,56 (м, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,85 (м, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,12-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-246-ISO-II		10%	478,15 (M+1)	477,10 для $C_{21}H_{21}ClFN_5O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,58-7,37 (м, 7H), 4,59-4,56 (м, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,85 (м, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,12-2,07 (м, 2H).

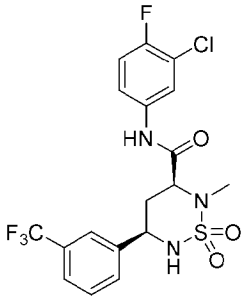
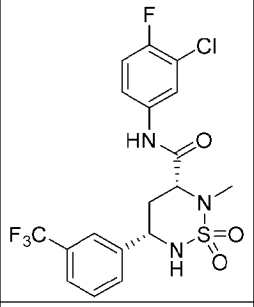
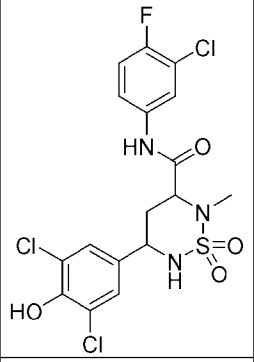
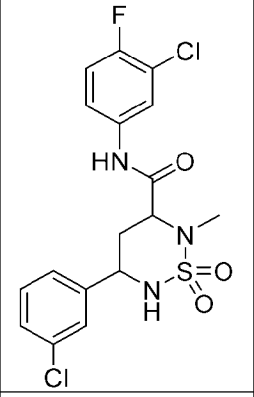
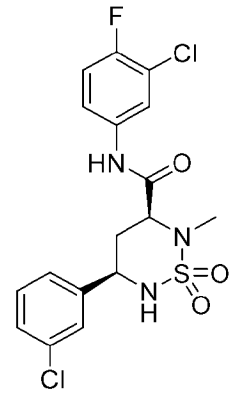
HBV-CSU-247		68%	477,95 (M+1)	477,10 для $C_{21}H_{21}ClFN5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,68-7,67 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 3H), 7,43-7,25 (м, 3H), 4,61-4,59 (м, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,87 (м, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,15-2,10 (м, 2H).
HBV-CSU-247-ISO-I		13%	477,95 (M+1)	477,10 для $C_{21}H_{21}ClFN5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,55-7,50 (м, 3H), 7,45-7,31 (м, 2H), 7,27-7,25 (м, 1H), 4,62-4,58 (м, 1H), 4,28-4,25 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,20-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-247-ISO-II		11%	478 (M+1)	477,10 для $C_{21}H_{21}ClFN5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,55-7,50 (м, 3H), 7,45-7,31 (м, 2H), 7,27-7,25 (м, 1H), 4,61-4,57 (м, 1H), 4,26 (дд, J=9,3, 5,5 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,20-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-248		40%	499,20 (M+1)	498,02 для $C_{20}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,3, 2,4 Гц, 2H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,31 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,40-4,35 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,35-2,37 (м, 1H).

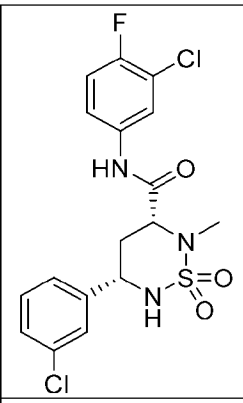
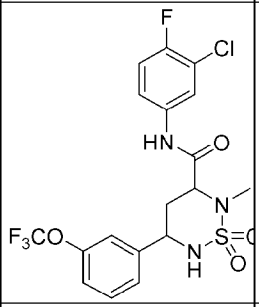
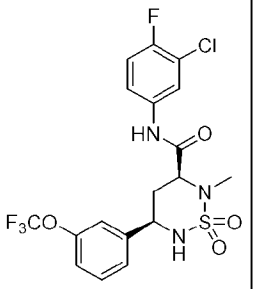
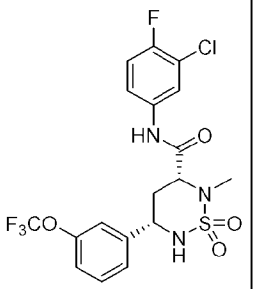
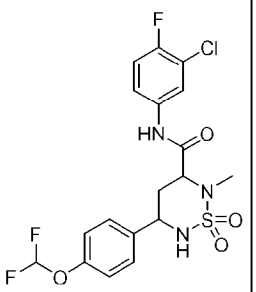
HBV-CSU-248-ISO-I		7%	499,30 (M+1)	498,02 для $C_{20}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,00-7,93 (м, 2H), 7,74 (дд, J=8,8, 5,3 Гц, 2H), 8,00-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,31 (т, J=8,8 Гц, 2H), 5,01-4,88 (м, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 1H).
HBV-CSU-248-ISO-II		4%	499,30 (M+1)	498,02 для $C_{20}H_{17}ClF_2N_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,98 (д, J=4,6 Гц, 2H), 7,74 (дд, J=8,0, 5,5 Гц, 2H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,31 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,98-4,93 (м, 1H), 4,40-4,36 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,29-2,13 (м, 1H).
HBV-CSU-250		38%	511,30 (M+1)	510,06 для $C_{21}H_{20}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,66-7,54 (м, 3H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,96-4,90 (м, 1H), 4,40-4,35 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,43-2,36 (м, 1H), 2,27-2,21 (м, 1H).
HBV-CSU-250-ISO-I		6%	-	510,06 для $C_{21}H_{20}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,01-7,95 (м, 2H), 7,85-7,76 (м, 2H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,48 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,02-4,92 (м, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H).

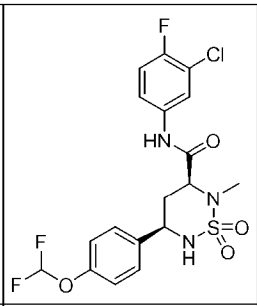
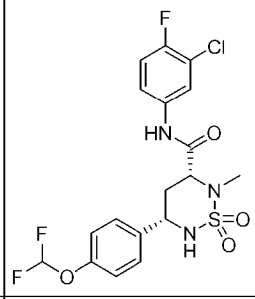
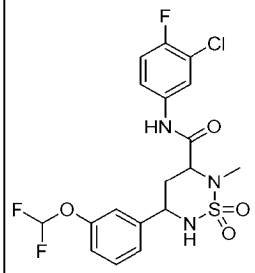
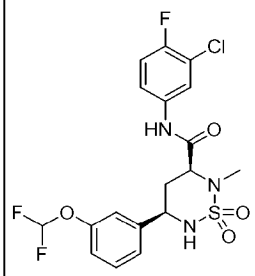
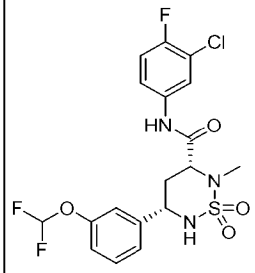
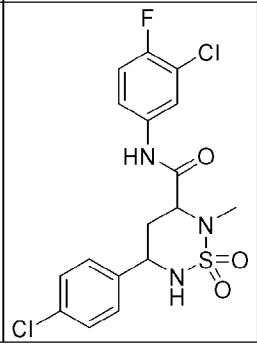
HBV-CSU-250-ISO-II		4%	-	510,06 для $C_{21}H_{20}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,58 (дд, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,11 (дт, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,02-7,96 (м, 2H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,05-4,93 (м, 1H), 4,48-4,34 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 1H).
HBV-CSU-252		47%	500,20 (M+1)	499,04 для $C_{19}H_{16}ClF_2N_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,61 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,12 (дд, J=8,9, 4,3 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,9 Гц, 2H), 7,87 (тд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,00-4,91 (м, 1H), 4,40-4,34 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,27-2,14 (м, 1H).
HBV-CSU-252-ISO-I		14%	500,2 (M+1)	499,04 для $C_{19}H_{16}ClF_2N_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,61 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,11 (дд, J=8,8, 4,3 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=6,5, 2,1 Гц, 2H), 7,87 (тд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,98-4,93 (м, 1H), 4,39-4,34 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H).

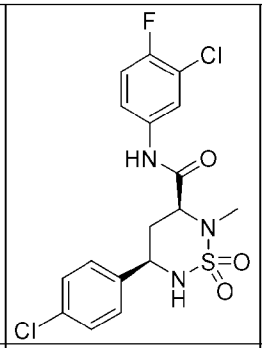
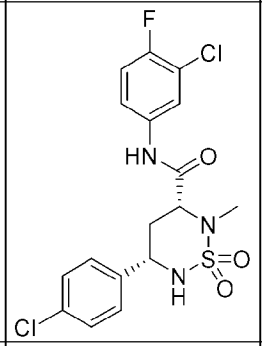
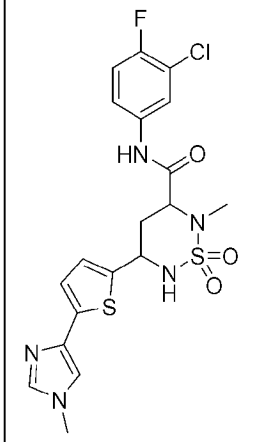
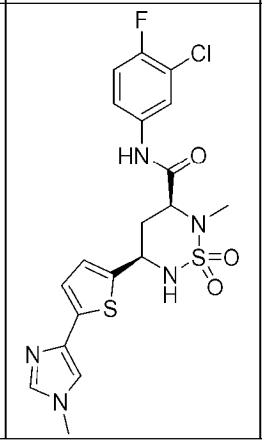
HBV-CSU-252-ISO-II		15%	500,2 (M+1)	499,04 для $C_{19}H_{16}ClF_2N_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,61 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,12 (дд, J=8,8, 4,3 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=6,5, 2,3 Гц, 2H), 7,87 (тд, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 1H), 7,46-7,37 (м, 1H), 5,01-4,92 (м, 1H), 4,39-4,34 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 2,28-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-254		7%259	471,20 (M+1)	470,04 для $C_{17}H_{16}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 13,13 (шс, 1H), 10,57 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,95-4,87 (м, 1H), 4,39-4,34 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,26-2,14 (м, 1H).
HBV-CSU-254-ISO-I		7%	471,2 (M+1)	470,04 для $C_{17}H_{16}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 13,13 (шс, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,17 (b, s, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,3 Гц, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,84 (шс, 1H), 7,58 (дд, J=8,2, 3,3 Гц, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,93-4,88 (м, 1H), 4,42-4,32 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,25-2,11 (м, 1H).
HBV-CSU-254-ISO-II		8%	471,2 (M+1)	470,04 для $C_{17}H_{16}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 13,13 (шс, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,91 (шс, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,93-4,88 (м, 1H), 4,39-4,34 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,26-2,13 (м, 1H).

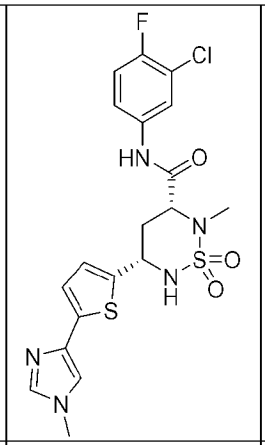
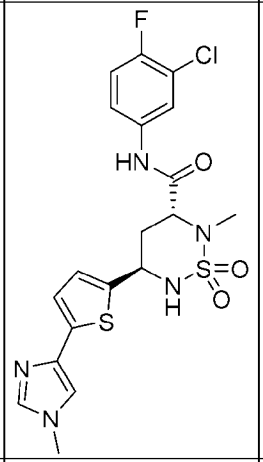
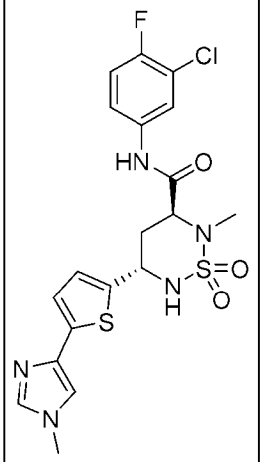
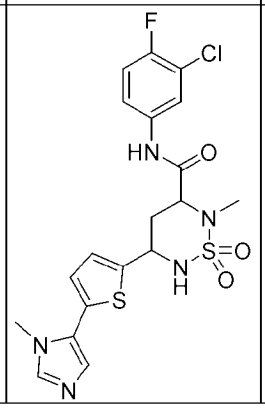
HBV-CSU-256		6%	456,40 (M+1)	455,07 для $C_{19}H_{19}ClFN_3O_5S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 3H), 7,64-7,55 (м, 4H), 7,04 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,69-4,68 m, 1H), 4,34-4,31 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,17-2,06 (м, 2H).
HBV-CSU-257		66%	527,90 (M+2)	524,88 для $C_{15}H_{14}Br_2FN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,04 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,76 (шс, 1H),7,62-7,57 (м, 1H), 7,37 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,74 (т, J=10,0 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,25-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-258		88%	527,95 (M+2)	524,88 для $C_{15}H_{14}Br_2FN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,10 (дд, J=6,4, 2,6 Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,68-7,67 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,38 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,19-7,18(м, 1H), 4,80 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,28-2,27 (м, 1H), 2,18-2,03 (м, 1H).
HBV-CSU-259		54%	466,15 (M+1)	465,05 для $C_{18}H_{16}ClF_4N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,74-7,51 (м, 4H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,78-4,67 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,7, 3,1 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,21-1,96 (м, 2H).

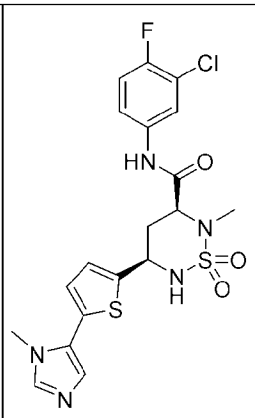
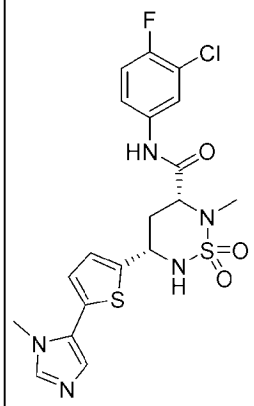
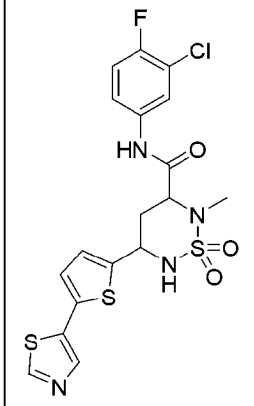
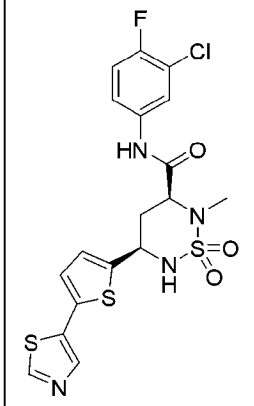
HBV-CSU-259-ISO-I		2,5%	466,15 (M+1)	465,05 для $C_{18}H_{16}ClF_4N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,85-7,77 (м, 2H), 7,71-7,53 (м, 4H), 7,40 (т, J=8,8 Гц 1H), 4,74-4,71 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,18-2,02 (м, 2H).
HBV-CSU-259-ISO-II		1,5%	466,15 (M+1)	465,05 для $C_{18}H_{16}ClF_4N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,85-7,53 (м, 6H), 7,40 (т, J=9,2 Гц 1H), 4,74-4,71 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,15-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-260		34%	483,95 (M+2)	480,98 для $C_{17}H_{15}Cl_3FN_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,67 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,57-7,56 (м, 1H), 7,41-7,36 (м, 2H), 7,27-7,26 (м, 2H), 4,38-4,37 (м, 1H), 4,20-4,16 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,10-1,99 (м, 2H).
HBV-CSU-261		25%	432,00 (M+1)	431,03 для $C_{17}H_{16}Cl_2FN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,57-7,49 (м, 3H), 7,42-7,34 (м, 4H), 4,61-4,58 (м, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,10-1,95 (м, 2H).
HBV-CSU-261-ISO-I		10%	432,10 (M+1)	431,03 для $C_{17}H_{16}Cl_2FN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 3H), 7,43-7,37 (м, 4H), 4,62-4,61 (м, 1H), 4,27 (дд, J=11,2, 3,2 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,13-2,05 (м, 2H).

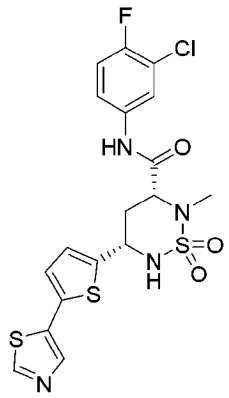
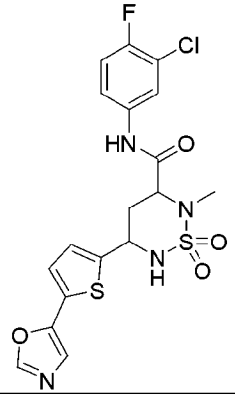
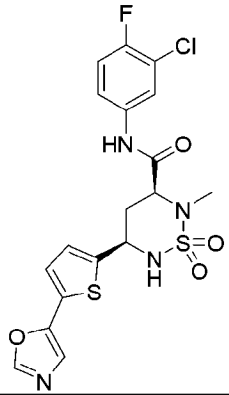
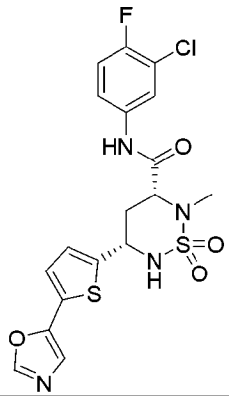
HBV-CSU-261-ISO-II		10%	432,10 (M+1)	431,03 для $C_{17}H_{16}Cl_2FN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 3H), 7,44-7,37 (м, 4H), 4,60 (т, J=10,4 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=11,2, 3,6 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,14-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-262		99%	482,05 (M+1)	481,05 для $C_{18}H_{16}ClF_4N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 7,90 (м, 1H), 7,65-7,48 (м, 5H), 7,41-7,30 (м, 2H), 4,75-4,70 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,20-2,00 (м, 2H).
HBV-CSU-262-ISO-I		6%	482,10 (M+1)	481,05 для $C_{18}H_{16}ClF_4N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,65-7,64 (м, 1H), 7,60-7,46 (м, 4H), 7,44-7,29 (м, 2H), 4,68-4,65 (м, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,19-1,98 (м, 2H).
HBV-CSU-262-ISO-II		4%	482 (M+1)	481,05 для $C_{18}H_{16}ClF_4N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,65 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,73-7,46 (м, 5H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 4,69-4,61 (м, 1H), 4,21 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,17-1,95 (м, 2H).
HBV-CSU-263		67%	464,10 (M+1)	463,06 для $C_{18}H_{17}ClF_3N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,59-7,47 (м, 4H), 7,46-7,07 (м, 4H), 4,62-4,61 (м, 1H), 4,27 (дд, J=8,7, 5,9 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,13-2,03 (м, 2H).

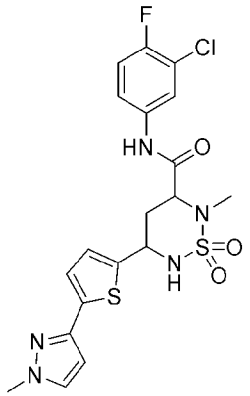
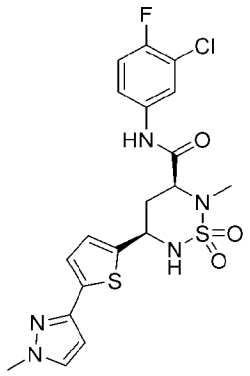
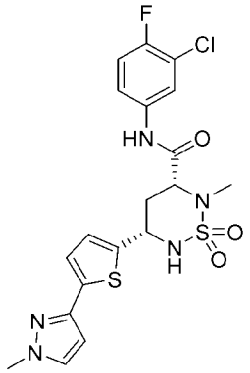
HBV-CSU-263-ISO-I		7%	464,10 (M+1)	463,06 для $C_{18}H_{17}ClF_3N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,59-7,48 (м, 4H), 7,44-7,17 (м, 4H), 4,59 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,08-2,06 (м, 2H).
HBV-CSU-263-ISO-II		4%	464,10 (M+1)	463,06 для $C_{18}H_{17}ClF_3N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,55-7,49 (м, 4H), 7,43-7,16 (м, 4H), 4,58 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,21-4,18 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,07-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-264		48%	464,15 (M+1)	463,06 для $C_{18}H_{17}ClF_3N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,93 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,60-7,47 (м, 2H), 7,46-7,20 (м, 5H), 7,14-7,07 (м, 1H), 4,59 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=10,8, 3,9 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,12-1,93 (м, 2H).
HBV-CSU-264-ISO-I		8%	464,15 (M+1)	463,06 для $C_{18}H_{17}ClF_3N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,53 (с, 1H), 7,94-7,90 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,40-7,21 (м, 5H), 7,11-7,02 (м, 1H), 4,60-4,57 (м, 1H), 4,26-4,22 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 2H).
HBV-CSU-264-ISO-II		9%	464,15 (M+1)	463,06 для $C_{18}H_{17}ClF_3N_3O_4S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,53 (с, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,41-7,21 (м, 5H), 7,11-7,02 (м, 1H), 4,60-4,57 (м, 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,10-2,02 (м, 2H).
HBV-CSU-265		85%	432,05 (M+1)	431,03 для $C_{17}H_{16}Cl_2FN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,55-7,37 (м, 7H), 4,62-4,56 (м, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,08-2,04 (м, 2H).

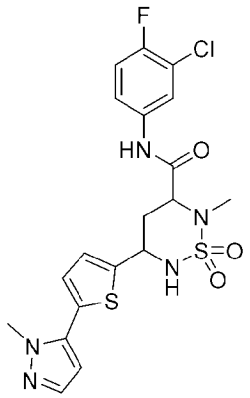
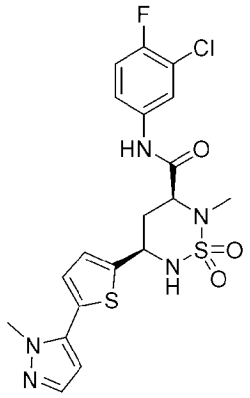
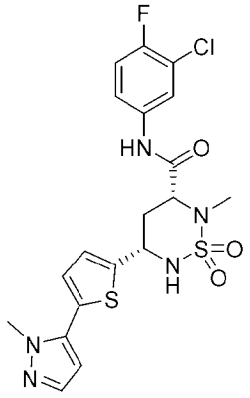
HBV-CSU-265-ISO-I		6%	432,10 (M+1)	431,03 для $C_{17}H_{16}Cl_2FN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,95 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,56-7,37 (м, 7H), 4,62-4,56 (м, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,08-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-265-ISO-II		8%	432,10 (M+1)	431,03 для $C_{17}H_{16}Cl_2FN_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,95 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,58-7,37 (м, 7H), 4,60-4,59 (м, 1H), 4,27 (дд, J=10,0, 5,2 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,09-2,03 (м, 2H).
HBV-CSU-266		32%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98-7,97 (м, 1H), 7,67 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,62-7,49 (м, 2H), 7,49-7,36 (м, 2H), 7,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,80-4,69 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,6, 3,1 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,28-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-266-ISO-I		3%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,70-7,51 (м, 3H), 7,51-7,36 (м, 2H), 7,09 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,80-4,69 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,5, 3,1 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,28-2,05 (м, 2H).

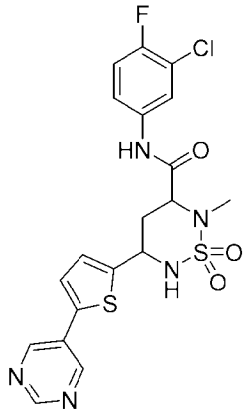
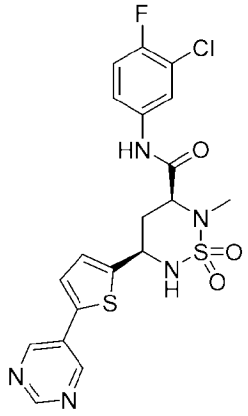
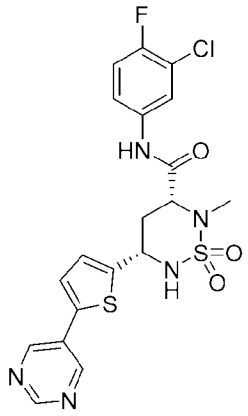
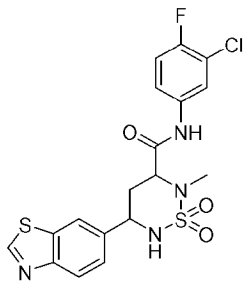
HBV-CSU-266-ISO-II		5%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,66-7,51 (м, 3H), 7,49-7,36 (м, 2H), 7,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,75-4,70 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,5, 3,1 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,28-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-266-Транс-ISO-I		24%	484,15 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,00 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,61-7,57 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,41-7,31 (м, 2H), 7,10 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,03 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,90-4,89 (м, 1H), 4,46-4,44 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,35-2,31 (м, 1H), 2,00-1,97 (м, 1H).
HBV-CSU-266-Транс-ISO-II		33%	484,15 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,00 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,11 (д, J=4,0, 1H), 7,04 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,90-4,85 (м, 1H), 4,46-4,44 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,36-2,30 (м, 1H), 2,00-1,97 (м, 1H).
HBV-CSU-267		34%	484,15(M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,62 (с, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,73 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,54-7,52 (м, 1H), 7,38 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,25-7,12 (м, 3H), 4,82-4,76 (м, 1H), 4,28 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,26-2,11 (м, 2H).

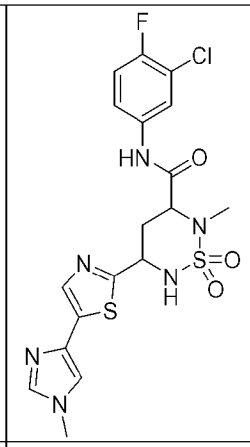
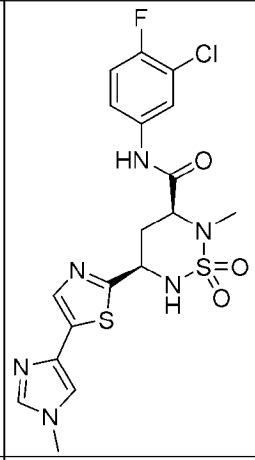
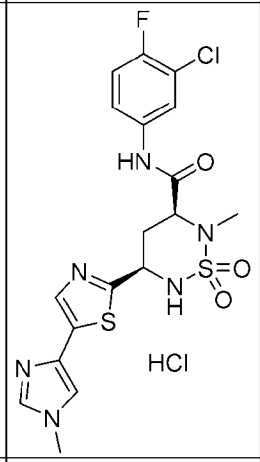
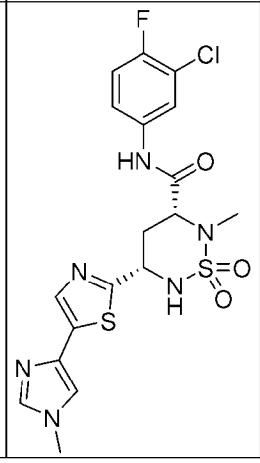
HBV-CSU-267-ISO-I		3%	484,05 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,5 Гц, 2H), 7,61-7,52 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,21-7,08 (м, 3H), 4,86-4,76 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-267-ISO-II		17%	484,05 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,4 Гц, 2H), 7,56 (дт, J=7,4, 3,3 Гц, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,21-7,08 (м, 3H), 4,81 (т, J=9,9 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-268		46%	487,10 (M+1)	486,01 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,98 (дд, J=7,0, 2,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,31 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,15 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,87-4,76 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,29-2,13 (м, 2H).
HBV-CSU-268-ISO-I		8%	487,10 (M+1)	486,01 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,77-7,75 (м, 1H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,31 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,82-4,80 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,22-2,10 (м, 1H).

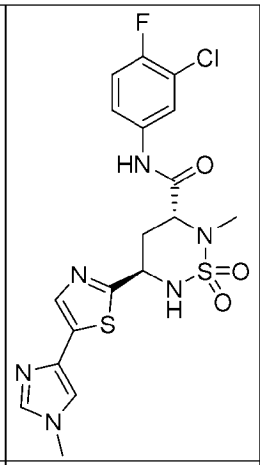
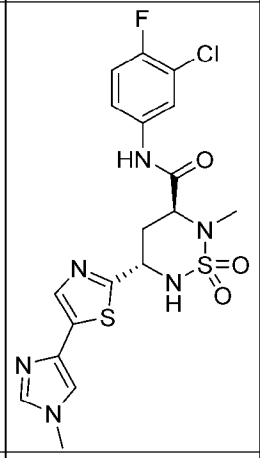
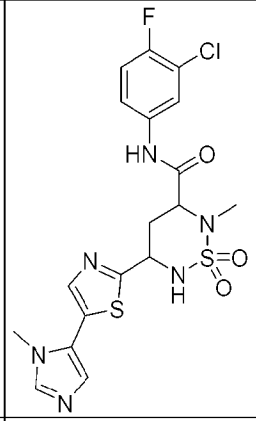
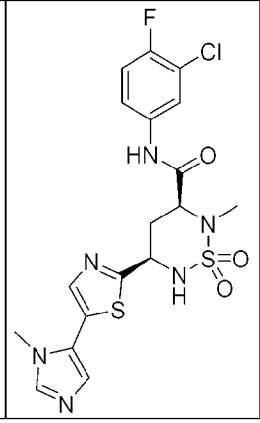
HBV-CSU-268-ISO-II		10%	487,10 (M+1)	486,01 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,77-7,75 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,82-4,80 (м, 1H), 4,33-4,30 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,30-2,25 (м, 1H), 2,16-2,10 (м, 1H).
HBV-CSU-269		59%	471,10 (M+1)	470,03 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,97-7,96 (м, 1H), 7,77-7,74 (м, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,17-7,16 (м, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 4,31-4,4,28 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,29-2,11 (м, 2H).
HBV-CSU-269-ISO-I		11%	471,10 (M+1)	470,03 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,97-7,96 (м, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,54-7,51 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,18-7,16 (м, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,28-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-269-ISO-II		14%	471,10 (M+1)	470,03 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (шс, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,17-7,14 (м, 1H), 4,81-4,78 (м, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,30-2,07 (м, 2H).

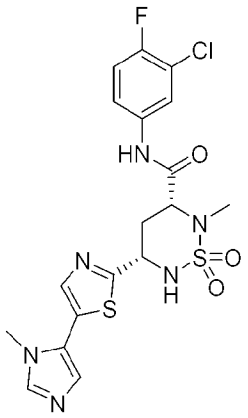
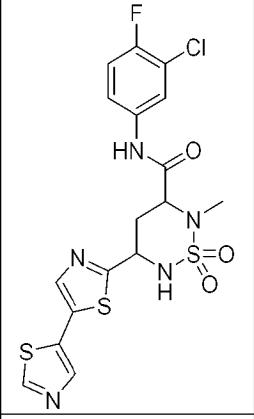
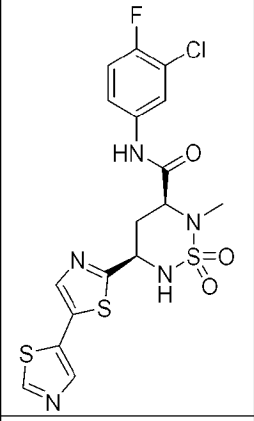
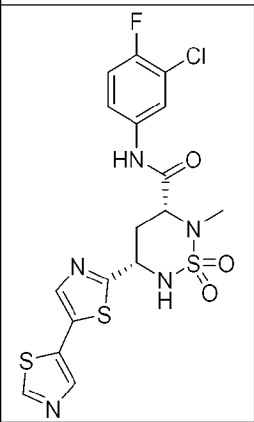
HBV-CSU-270		5%	484,05 (M^++1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,71-7,68 (м, 2H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,4 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,56 (д, J=2 Гц, 1H), 4,79-4,74 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,26-2,13 (м, 2H).
HBV-CSU-270-ISO-I		10%	484,05 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,76-4,74 (м, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,24-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-270-ISO-II		7%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,0 Гц, 1H), 7,69-7,66 (м, 2H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,74 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=11,6, 3,2 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,24-2,05 (м, 2H).

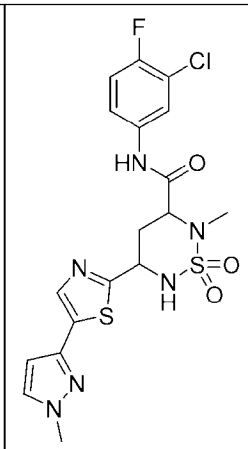
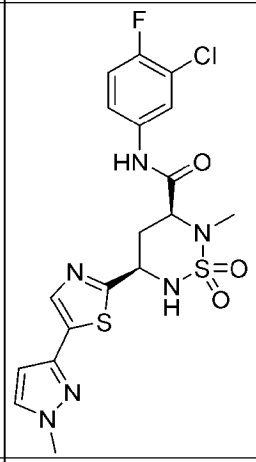
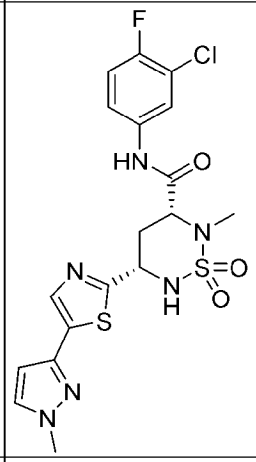
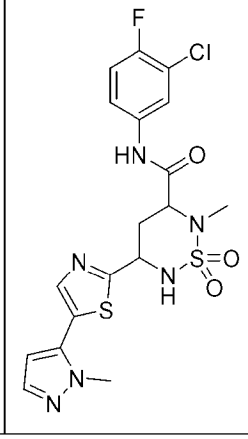
HBV-CSU-271		43%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (шс, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,28 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,82 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=10,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,29-2,13 (м, 2H).
HBV-CSU-271-ISO-I		19%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (шс, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,28 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,22-7,21 (м, 1H), 6,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,82 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,31-2,15 (м, 2H).
HBV-CSU-271-ISO-II		18%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (шс, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,28 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,82 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,29 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,29-2,13 (м, 2H).

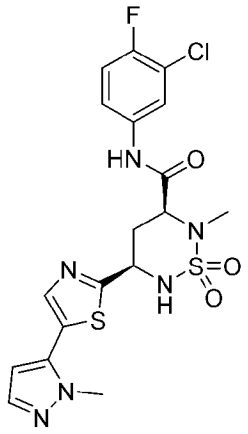
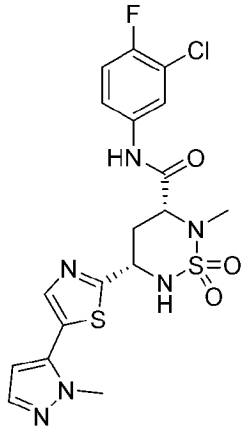
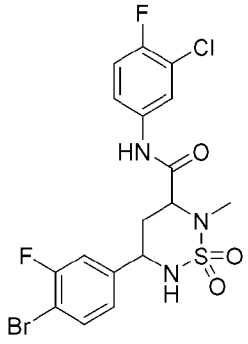
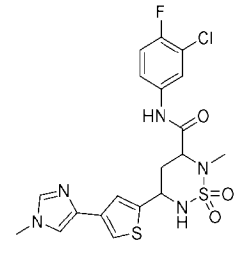
HBV-CSU-272		24%	482,15 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 9,13-9,11 (м, 3H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,59-7,56 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,87-4,82 (м, 1H), 4,33 (дд, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,47-2,10 (м, 2H).
HBV-CSU-272-ISO-I		3%	482,15 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 9,12 (с, 3H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=3,8, 1,0 Гц, 1H), 4,86 (т, J=10,3 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=11,7, 2,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,32-2,16 (м, 2H).
HBV-CSU-272-ISO-II		3%	482,10 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 9,12 (с, 3H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,91-4,80 (м, 1H), 4,33 (дд, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,35-2,10 (м, 2H).
HBV-CSU-273		20%	455,10 (M+1)	454,03 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,30-8,25 (м, 1H), 8,09 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,69-7,52 (м, 3H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,76-4,74 (м, 1H), 4,34-4,32 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,21-2,17 (м, 2H).

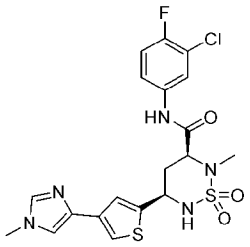
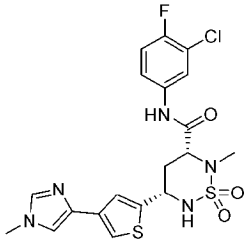
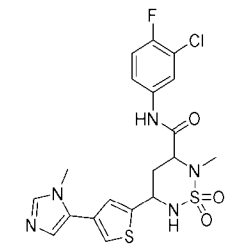
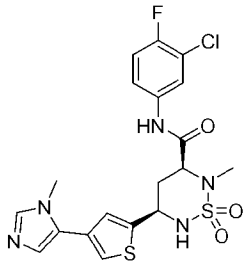
HBV-CSU-276		51%	485,1 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,91-7,86 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,95-4,87 (м, 1H), 4,39-4,33 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,41-2,34 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-276-ISO-I		9%	485,2 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,97-4,83 (м, 1H), 4,39-4,33 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,41-2,34 (м, 1H), 2,26-2,14 (м, 1H).
HBV-CSU-276-ISO-I-соль HCl		95%	485,10 (M+1) свободное основание	520,03 для $C_{18}H_{19}Cl_2FN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,79 (с, 1H), 8,98 (шс, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,08-8,00 (м, 2H), 7,99 (дд, J=6,8, 3,2 Гц, 1H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 5,01-4,95 (м, 1H), 4,38 (дд, J=12,4, 2,4 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,47-2,43 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-276-ISO-II		9%	485,2 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,93-7,87 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,96-4,84 (м, 1H), 4,38-4,33 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,41-2,34 (м, 1H), 2,26-2,13 (м, 1H).

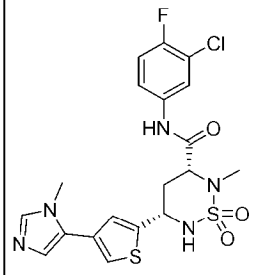
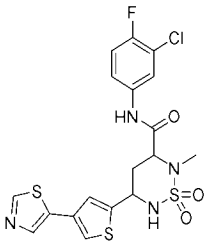
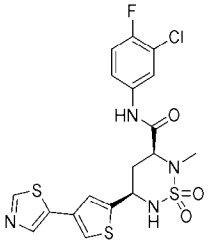
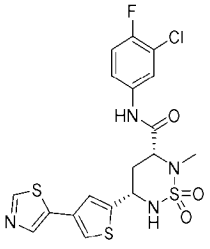
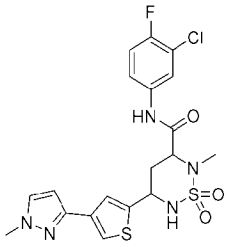
HBV-CSU-276-Транс-ISO-I		23%	485,10 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,25 (с, 1H), 7,92 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,34 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,01-4,95 (м, 1H), 4,47 (т, J=4,4 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,41-2,39 (м, 1H), 2,13-2,07 (м, 1H).
HBV-CSU-276-Транс-ISO-II		16%	485,10 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,25 (с, 1H), 7,92 (дд, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,74-7,72 (м, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,34 (т, J=8,8 Гц, 1H), 5,01-4,96 (м, 1H), 4,47 (т, J=4,4 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,45-2,40 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H).
HBV-CSU-277		73%	485,2 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,00-7,94 (м, 3H), 7,80 (с, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,02-4,92 (м, 1H), 4,43-4,37 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 1H).
HBV-CSU-277-ISO-I		8%	485,2 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,76 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11-8,06 (м, 2H), 8,00 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,09-4,97 (м, 1H), 4,45-4,40 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,29-2,18 (м, 1H).

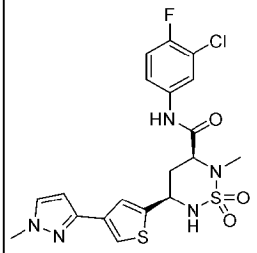
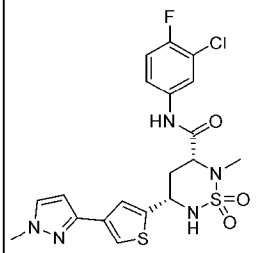
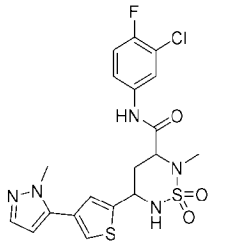
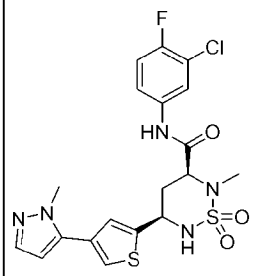
HBV-CSU-277-ISO-II		10%	485,2 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,72 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,07 (д, J=9,9 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,64-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,45-4,39 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,28-2,17 (м, 1H).
HBV-CSU-278		45%	488,1 (M+1)	487,00 для $C_{17}H_{15}ClFN_5O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02-7,95 (м, 2H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,0 Гц, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,27-2,12 (м, 1H).
HBV-CSU-278-ISO-I		12%	488,1 (M+1)	487,00 для $C_{17}H_{15}ClFN_5O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 2H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,02-4,93 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 2,27-2,14 (м, 1H).
HBV-CSU-278-ISO-II		9%	488,2 (M+1)	487,00 для $C_{17}H_{15}ClFN_5O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (шс, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02-7,95 (м, 2H), 7,62-7,53 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,0 Гц, 1H), 5,04-4,89 (м, 1H), 4,40-4,36 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,44-2,39 (м, 1H), 2,26-2,14 (м, 1H).

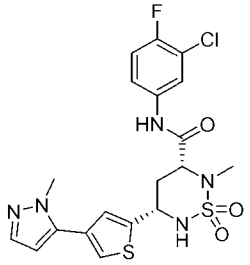
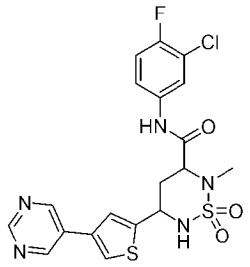
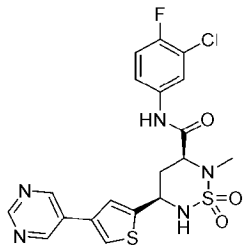
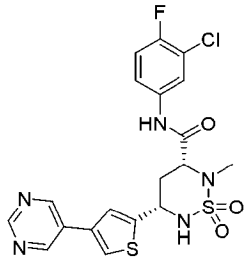
HBV-CSU-280		47%	485,1 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,99-7,92 (м, 2H), 7,77 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,97-4,87 (м, 1H), 4,39-4,33 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,43-2,36 (м, 1H), 2,27-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-280-ISO-I		7%	485,2 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,99-7,92 (м, 2H), 7,77 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,97-4,88 (м, 1H), 4,39-4,33 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,43-2,36 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-280-ISO-II		7%	485,2 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,99-7,91 (м, 2H), 7,77 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,97-4,89 (м, 1H), 4,39-4,33 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,42-2,36 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-281		50%	485,2 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,01-7,96 (м, 2H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,03-4,96 (м, 1H), 4,43-4,38 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,46-2,39 (м, 1H), 2,29-2,14 (м, 1H).

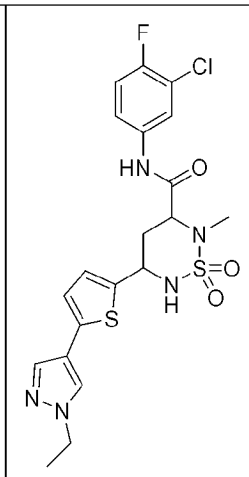
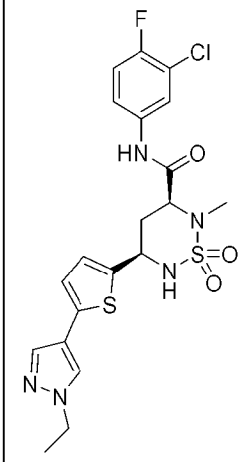
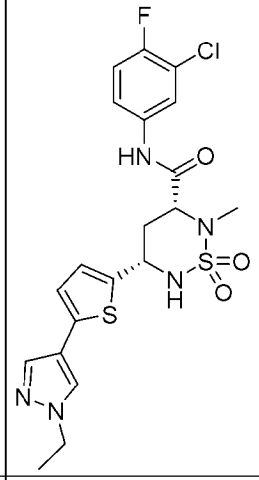
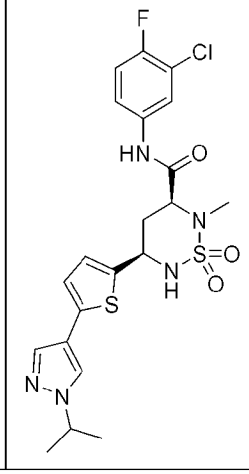
HBV-CSU-281-ISO-I		4%	485,2 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,02-7,96 (м, 2H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,03-4,95 (м, 1H), 4,43-4,38 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,46-2,39 (м, 1H), 2,27-2,16 (м, 1H).
HBV-CSU-281-ISO-II		4%	485,2 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 2H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,59 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,02-4,96 (м, 1H), 4,43-4,37 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 2,27-2,16 (м, 1H).
HBV-CSU-283		79%	496,05 (M+2)	492,97 для $C_{17}H_{15}BrClF_2N_3O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,59-7,49 (м, 3H), 7,39 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 1H), 4,61 (т, J=10,4 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,13-1,98 (м, 2H).
HBV-CSU-284		20%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,73-7,35 (м, 7H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,33-2,10 (м, 2H).

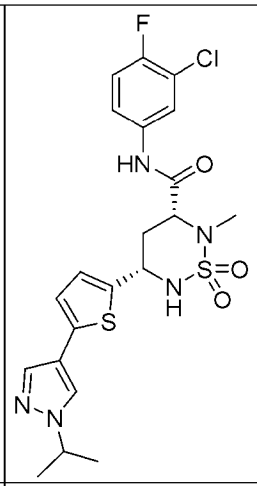
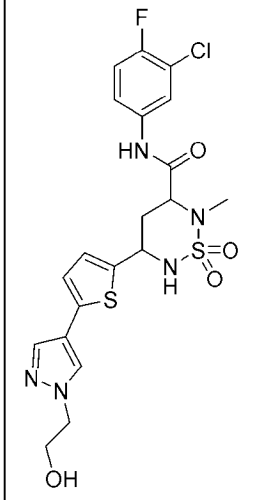
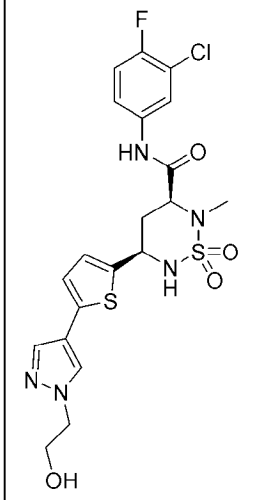
HBV-CSU-284-ISO-I		4%	484,1 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,44-7,38 (м, 3H), 4,8-4,75 (м, 1H), 4,33 (дд, J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,33-2,12 (м, 2H).
HBV-CSU-284-ISO-II		5%	484,1 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,71-7,69 (м, 1H), 7,59-7,55 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,45-7,38 (м, 3H), 4,79-4,75 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,33-2,12 (м, 2H).
HBV-CSU-285		40%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,67-7,52 (м, 3H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 4,81-4,75 (м, 1H), 4,30 (дд, J=11,7, 2,8 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,32-2,19 (м, 2H)
HBV-CSU-285-ISO-I		15%	484,15 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,29 (дд, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,32-2,13 (м, 2H).

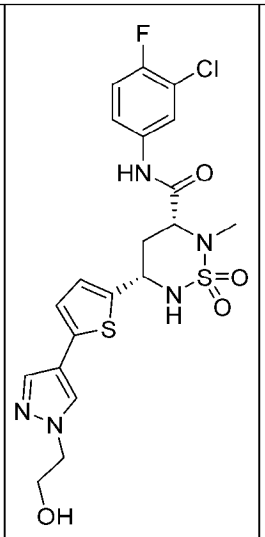
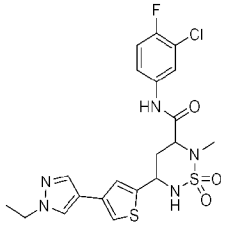
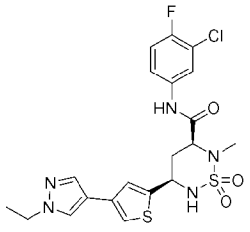
HBV-CSU-285-ISO-II		9%	484,15 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,75-7,73 (м, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,3 (дд, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,32-2,16 (м, 2H).
HBV-CSU-286		39%	487,10 (M+1)	486,01 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,83-7,72 (м, 2H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,84-4,79 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,33-2,14 (м, 2H).
HBV-CSU-286-ISO-I		6%	487,10 (M+1)	486,01 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,81-7,75 (м, 2H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,42 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,82-4,75 (м, 1H), 4,31 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,37-2,20 (м, 2H).
HBV-CSU-286-ISO-II		8%	487,05 (M+1)	486,01 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3S_3$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,6, 2,7 Гц, 1H), 7,80-7,74 (м, 2H), 7,57-7,55 (м, 2H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,82-4,80 (м, 1H), 4,31 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,33-2,19 (м, 2H).
HBV-CSU-288		11%	484,15 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,96-7,93 (м, 1H), 7,68-7,64 (м, 3H), 7,55-7,35 (м, 3H), 6,52 (с, 1H), 4,78-4,75 (м, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,29-2,12 (м, 2H).

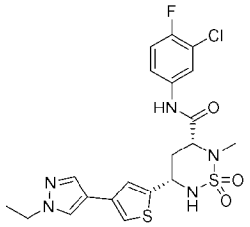
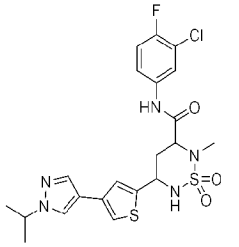
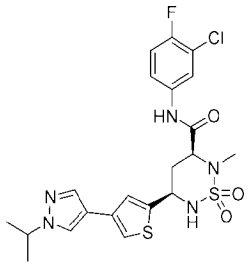
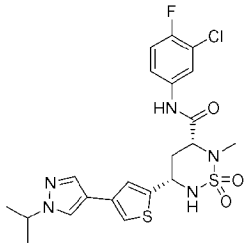
HBV-CSU-288-ISO-I		7%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,69-7,67 (м, 3H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,50-7,36 (м, 2H), 6,56 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,36-4,28 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-288-ISO-II		9%	484,15 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 3H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,50-7,36 (м, 2H), 6,56 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,15 (м, 2H).
HBV-CSU-289		40%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=5,6, 4,0 Гц, 2H), 7,56-7,42 (м, 4H), 6,46 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,89-4,78 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,32-2,19 (м, 2H).
HBV-CSU-289-ISO-I		7%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,76-7,56 (м, 3H), 7,46-7,36 (м, 3H), 6,46 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,88-4,79 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,33-2,17 (м, 2H).

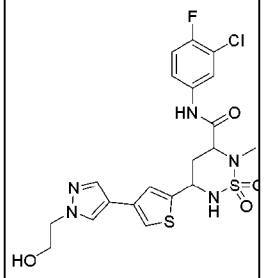
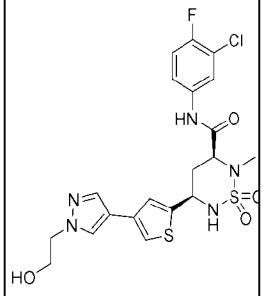
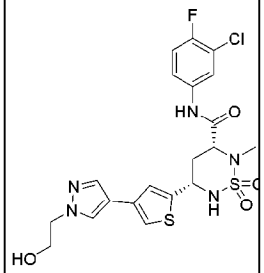
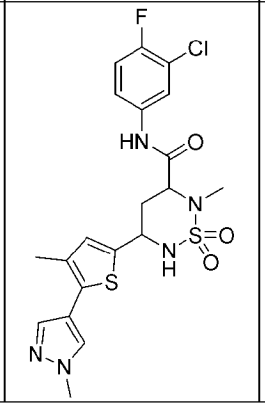
HBV-CSU-289-ISO-II		8%	484,10 (M+1)	483,06 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 2H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,42-7,32 (м, 3H), 6,42 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,83-4,74 (м, 1H), 4,23-4,20 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,28-2,09 (м, 2H).
HBV-CSU-290		60%	482,15 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 9,17 (с, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,82-7,73 (м, 2H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,39 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,88-4,77 (м, 1H), 4,30 (дд, J=11,8, 2,7 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,36-2,16 (м, 2H).
HBV-CSU-290-ISO-I		3%	482,15 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 9,20 (с, 2H), 9,10 (с, 1H), 8,21-8,15 (м, 1H), 8,03-7,91 (м, 1H), 7,80-7,76 (м, 2H), 7,68-7,51 (м, 1H), 7,42 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,87-4,82 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,38-2,21 (м, 2H).
HBV-CSU-290-ISO-II		3%	482,15 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,64-10,59 (м, 1H), 9,20 (с, 2H), 9,10 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,80-7,76 (м, 2H), 7,62-7,53 (м, 1H), 7,42 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 4,31 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,38-2,21 (м, 2H).

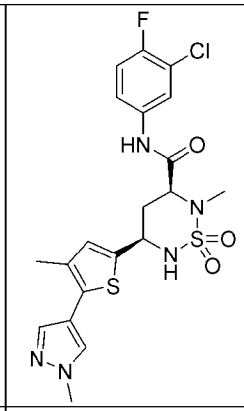
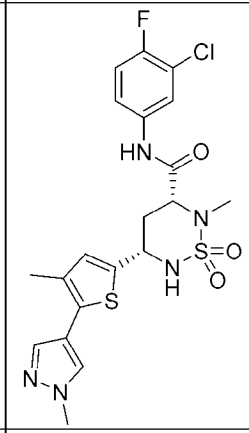
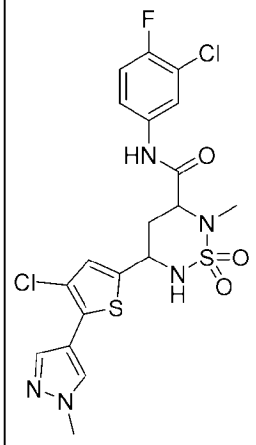
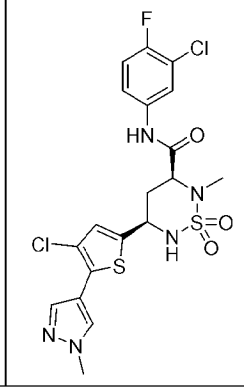
HBV-CSU-291		29%	498,1 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96 (дд, J=7,2, 2,4 Гц, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 4,76-4,75 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 4,12 (к, J=6,8 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,25-2,09 (м, 2H), 1,38 (т, J=6,8 Гц, 3H).
HBV-CSU-291-ISO-I		6%	498,1 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,7-7,67 (м, 2H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,4 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 4,74-4,73 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 4,13 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,25-2,12 (м, 2H), 1,38 (т, J=6,8 Гц, 3H).
HBV-CSU-291-ISO-II		5%	498,1 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,7-7,67 (м, 2H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 4,74-4,73 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 4,13 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,22-2,15 (м, 2H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H).
HBV-CSU-292-ISO-I		9%	512,15 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,7-7,67 (м, 2H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,4 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 4,78-4,71 (м, 1H), 4,51-4,47 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,2, 2,4 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,43 (д, J=6,8 Гц, 6H).

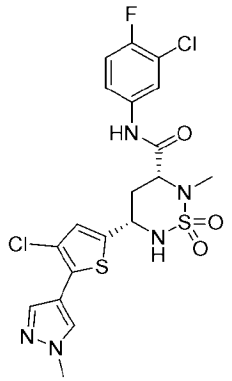
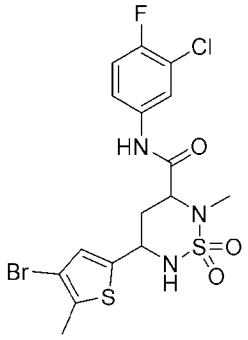
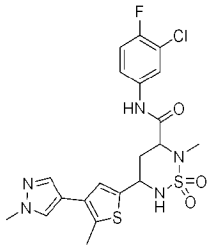
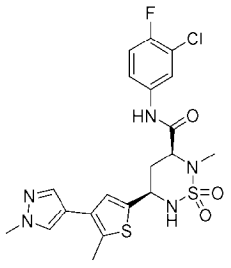
HBV-CSU-292-ISO-II		6%	512,15 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,69-7,67 (м, 2H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,4 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 4,78-4,71 (м, 1H), 4,53-4,46 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,2, 2,4 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,32-2,12 (м, 2H), 1,43 (д, J=6,8 Гц, 6H).
HBV-CSU-293		24%	514,1 (M+1)	513,03 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,7-7,67 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,4 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,07-7,03 (м, 2H), 4,92 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,78-4,73 (м, 1H), 4,3 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 4,14 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,77-3,72 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,27-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-293-ISO-I		3%	514,1 (M+1)	513,03 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,7-7,67 (м, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,4 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,05-7,04 (м, 2H), 4,92 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,77-4,73 (м, 1H), 4,29(дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 4,14 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,76-3,72 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,33-2,12 (м, 2H).

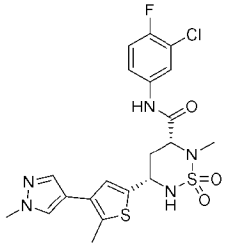
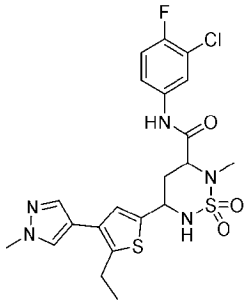
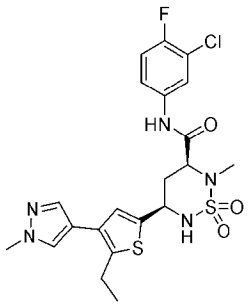
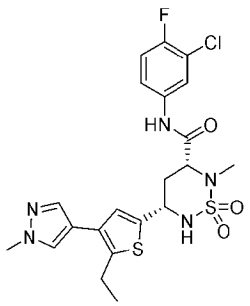
HBV-CSU-293-ISO-II		6%	514,00 (M+1)	513,07 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,62 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,8 Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,05-7,03 (м, 2H), 4,93 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,73 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 4,15-4,12 (м, 2H), 3,76-3,71 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,32-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-294		32%	498,15 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,47-7,38 (м, 2H), 4,8-4,79 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,2, 2,4 Гц, 1H), 4,14-4,06 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,31-2,16 (м, 2H), 1,38 (т, J=6,8 Гц, 3H).
HBV-CSU-294-ISO-I		6%	498,10 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43-7,38 (м, 2H), 4,76 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 4,10 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,31-2,07 (м, 2H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H) ,

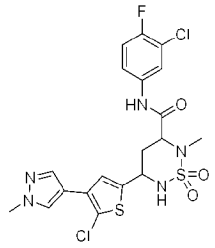
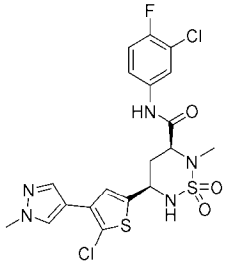
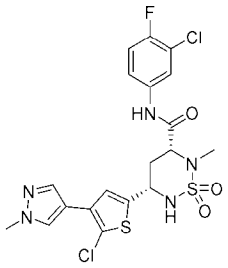
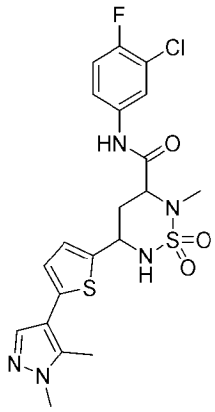
HBV-CSU-294-ISO-II		7%	498,10 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,62 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,0 Гц, 1H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 4,76 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,29 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,10 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,31-2,10 (м, 2H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H) ,
HBV-CSU-295		28%	512,15 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,6 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,42-7,39 (м, 2H), 4,81-4,74 (м, 1H), 4,48-4,43 (м, 1H), 4,32 (дд, J=12,4, 2,8 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,17 (м, 2H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 6H).
HBV-CSU-295-ISO-I		7%	512,15 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 4,75 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,47-4,45 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,11 (м, 2H), 1,41 (д, J=6,4 Гц, 6H) ,
HBV-CSU-295-ISO-II		8%	512,15 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,75-7,72 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 4,77-4,75 (м, 1H), 4,47-4,44 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,12 (м, 2H), 1,41 (д, J=7,2 Гц, 6H) ,

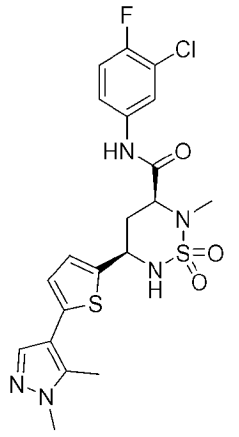
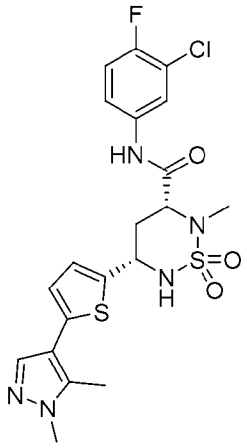
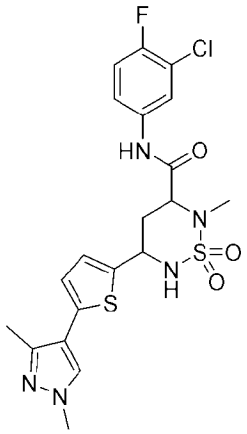
HBV-CSU-296		34%	514,1 (M+1)	513,07 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43-7,38 (м, 2H), 4,90 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,8-4,74 (м, 1H), 4,3 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 4,12 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,76-3,71 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,16 (м, 2H).
HBV-CSU-296-ISO-I		6%	514,10 (M+1)	513,07 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,62 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,49-7,48 (м, 2H), 7,43-7,37 (м, 2H), 4,93-4,90 (м, 1H), 4,76 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,30-4,28 (м, 1H), 4,13-4,10 (м, 2H), 3,74-3,72 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,35-2,16 (м, 2H).
HBV-CSU-296-ISO-II		3%	514,40 (M+1)	513,07 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_4S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,62 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,59-7,37 (м, 5H), 4,93-4,90 (м, 1H), 4,76 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 4,13-4,10 (м, 2H), 3,74-3,72 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,31-2,12 (м, 2H).
HBV-CSU-300		40%	498 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 2H), 7,65-7,38 (м, 4H), 6,94 (с, 1H), 4,71 (т, J=9,6 Гц, 1H), 4,31-4,29 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,20-2,11 (м, 5H).

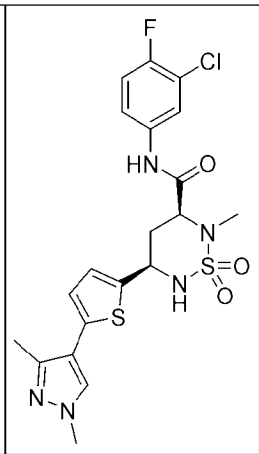
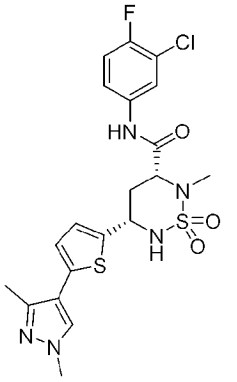
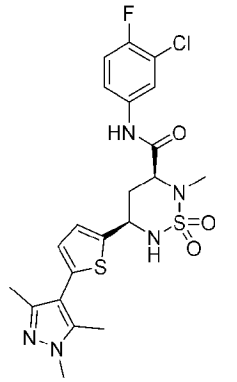
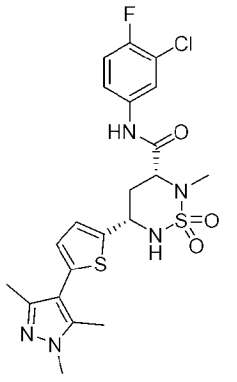
HBV-CSU-300-ISO-I		3%	498,45 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98-7,94 (м, 2H), 7,63-7,58 (м, 3H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,72-4,69 (м, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 5H).
HBV-CSU-300-ISO-II		2%	498,55 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98-7,94 (м, 2H), 7,65-7,39 (м, 3H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,70 (т, J=9,6 Гц, 1H), 4,30-4,28 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,20-2,11 (м, 5H).
HBV-CSU-302		50%	518,1 (M+1)	517,02 для $C_{19}H_{18}Cl_2FN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,78-4,72 (м, 1H), 4,31 (дд, J=12,4, 2,4 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,25 (м, 1H), 2,15-2,06 (м, 1H).
HBV-CSU-302-ISO-I		8%	518,10 (M+1)	517,02 для $C_{19}H_{18}Cl_2FN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,57-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,76-4,75 (м, 1H), 4,28 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,32-2,07 (м, 2H).

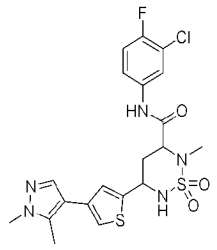
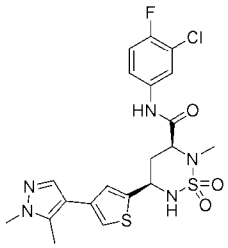
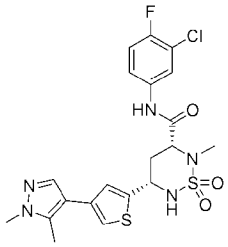
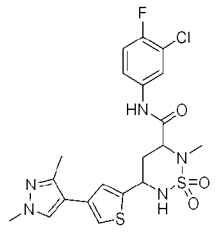
HBV-CSU-302-ISO-II		9%	518,40 (M+1)	517,02 для $C_{19}H_{18}Cl_2FN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,76-4,75 (м, 1H), 4,28 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,32-2,06 (м, 2H).
HBV-CSU-304-Int-I		57%	497,19 (M+1)	494,95 для $C_{16}H_{16}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,72-4,69 (м, 1H), 4,25 (дд, J=12,4, 2,8 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,24-1,98 (м, 2H).
HBV-CSU-304		32%	498,15 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,02-7,93 (м, 2H), 7,70-7,52 (м, 3H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,75-4,64 (м, 1H), 4,28 (дд, J=11,7, 3,0 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,30-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-304-ISO-I		5%	498,15 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,02-7,93 (м, 2H), 7,70-7,52 (м, 3H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,70-4,68 (м, 1H), 4,27 (дд, J=11,8, 3,0 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,30-2,08 (м, 2H).

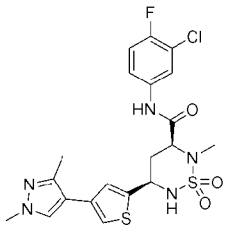
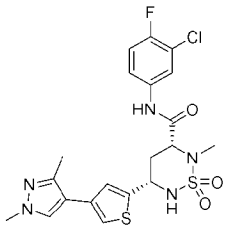
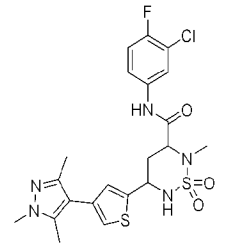
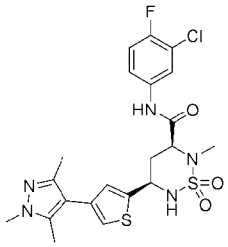
HBV-CSU-304-ISO-II		3%	498,10 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,02-7,93 (м, 2H), 7,66-7,56 (м, 3H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,71-4,68 (м, 1H), 4,27 (дд, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,30-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-305		10%	512,10 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,98-7,92 (м, 2H), 7,65-7,53 (м, 3H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,15-7,14 (м, 1H), 4,72-4,67 (м, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,84 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,26-2,12 (м, 2H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H).
HBV-CSU-305-ISO-I		6%	512,10 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 8,01-7,89 (м, 2H), 7,69-7,52 (м, 3H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,15-7,14 (м, 1H), 4,70-4,67 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,84 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,21-2,16 (м, 2H), 1,30-1,18 (м, 3H).
HBV-CSU-305-ISO-II		6%	512,10 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,01-7,89 (м, 2H), 7,63-7,54 (м, 3H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,71-4,68 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,84 (к, J=7,5 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,21-2,16 (м, 2H), 1,23 (т, J=7,4 Гц, 3H).

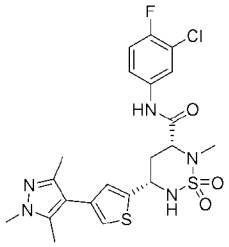
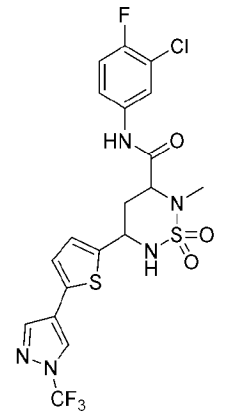
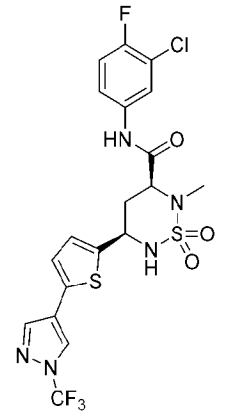
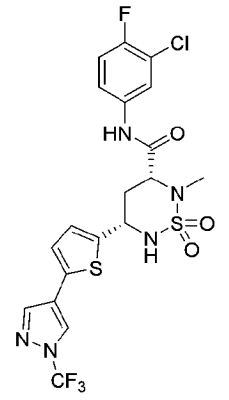
HBV-CSU-306		50%	518,05 (M+1)	517,02 для $C_{19}H_{18}Cl_2FN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,31 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 4,77-4,71 (м, 1H), 4,28 (дд, J=12, 2,4 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,33-2,12 (м, 2H).
HBV-CSU-306-ISO-I		5%	518,05 (M+1)	517,02 для $C_{19}H_{18}Cl_2FN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 4,77-4,71 (м, 1H), 4,28 (дд, J=12, 2,4 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 1H).
HBV-CSU-306-ISO-II		4%	518 (M+1)	517,02 для $C_{19}H_{18}Cl_2FN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 4,76-4,69 (м, 1H), 4,28 (дд, J=12, 2,4 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 1H).
HBV-CSU-312		58%	498,15 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,70-7,67 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 2H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,10-7,08 (м, 1H), 6,98-6,97 (м, 1H), 4,80-4,76 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,27-2,12 (м, 2H).

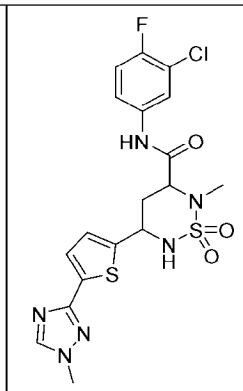
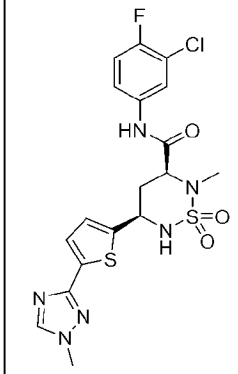
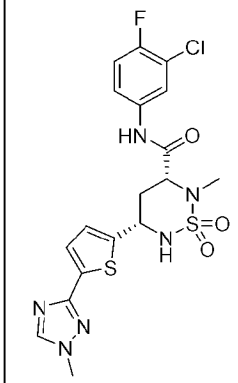
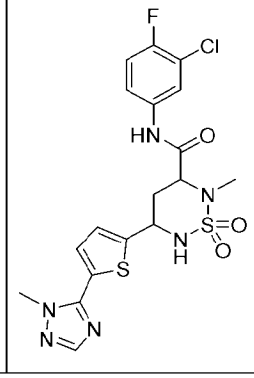
HBV-CSU-312-ISO-I		11%	498,15 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=3,8, 1,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,79-4,75 (м, 1H), 4,30 (дд, J=11,6, 3,0 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,29-2,11 (м, 2H).
HBV-CSU-312-ISO-II		10%	498,15 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=3,7, 1,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,79-4,75 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,5, 3,0 Гц, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,30 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,29-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-313		29%	498,15 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,7-7,67 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,07-7,06 (м, 1H), 6,95 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,79-4,74 (м, 1H), 4,3 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,27-2,1 (м, 2H).

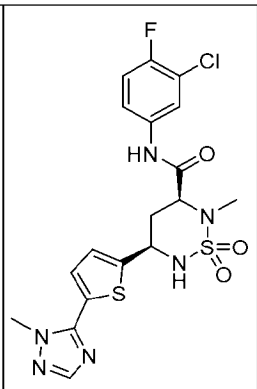
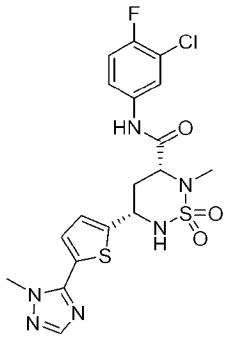
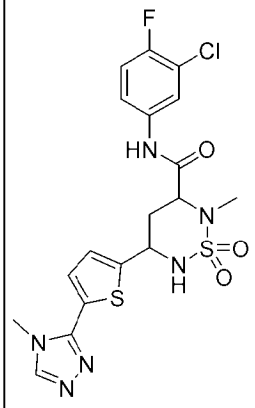
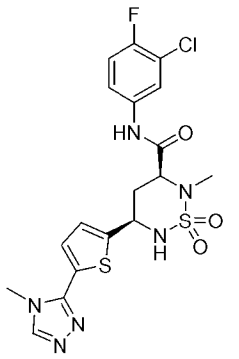
HBV-CSU-313-ISO-I		7%	498,50 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 3,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,69-7,53 (м, 2H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,07-7,05 (м, 1H), 6,93 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,77-4,73 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,27-2,12 (м, 2H).
HBV-CSU-313-ISO-II		7%	498,45 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,69-7,53 (м, 2H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,07-7,05 (м, 1H), 6,93 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,76-4,73 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,25-2,12 (м, 2H).
HBV-CSU-314-ISO-I		10%	512,15 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,68-7,49 (м, 2H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,08-7,07 (м, 1H), 6,84-6,82 (м, 1H), 4,77-4,73 (м, 1H), 4,30-4,28 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,25-2,08 (м, 5H).
HBV-CSU-314-ISO-II		9%	512,15 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 1H), 7,70-7,50 (м, 2H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,09-7,07 (м, 1H), 6,84-6,82 (м, 1H), 4,78-4,72 (м, 1H), 4,30-4,28 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,26-2,05 (м, 5H).

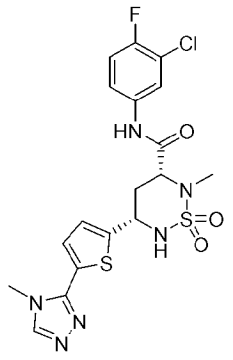
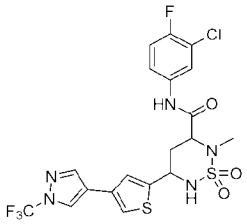
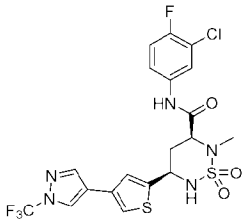
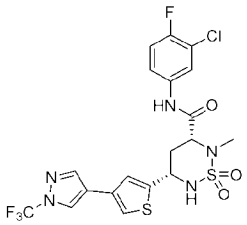
HBV-CSU-315		49%	498,15 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,43-7,30 (м, 3H), 4,81-4,76 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,30-2,15 (м, 2H).
HBV-CSU-315-ISO-I		3%	498,15 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,70-7,51 (м, 3H), 7,46-7,28 (м, 3H), 4,80-4,76 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,33-2,10 (м, 2H).
HBV-CSU-315-ISO-II		4%	498,20 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,71-7,51 (м, 3H), 7,46-7,28 (м, 3H), 4,80-4,77 (м, 1H), 4,29 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,33-2,17 (м, 2H).
HBV-CSU-316		39%	498,1 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,81-4,75 (м, 1H), 4,3 (дд, J=11,2, 2,4 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,28-2,12 (м, 2H).

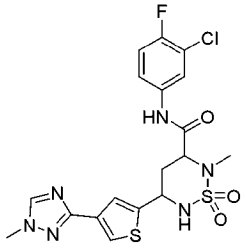
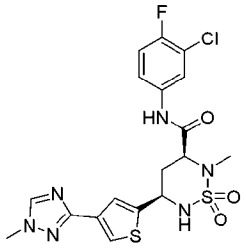
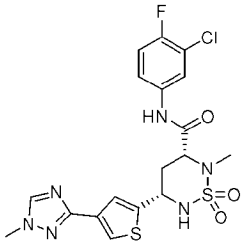
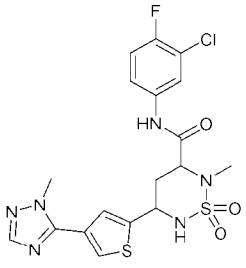
HBV-CSU-316-ISO-I		5%	498,15 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,71-7,70 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=10,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,76 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,29-2,07 (м, 5H).
HBV-CSU-316-ISO-II		15%	498,10 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,71-7,70 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=10,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,76 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,29-2,12 (м, 5H).
HBV-CSU-317		36%	512,15 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,64-7,48 (м, 1H), 7,37 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,24 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,13 (т, J=1,3 Гц, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 4,26 (дд, J=11,7, 2,8 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,29-2,06 (м, 8H).
HBV-CSU-317-ISO-I		6%	512,15 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,69-7,51 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,09 (м, 8H).

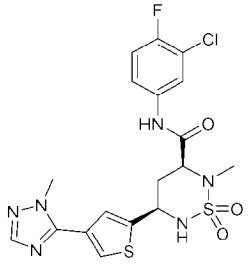
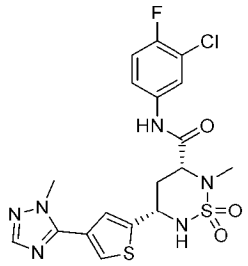
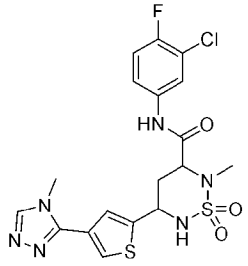
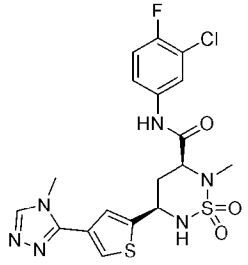
HBV-CSU-317-ISO-II		7%	512,20 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,8 Гц, 1H), 7,75-7,53 (м, 2H), 7,41 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,80-4,79 (м, 1H), 4,28 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,15 (м, 8H).
HBV-CSU-321		38%	560 (M+23)	537,03 для $C_{19}H_{16}ClF_4N_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,30 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,13 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,82-4,77 (м, 1H), 4,34-4,31 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,28-2,10 (м, 2H).
HBV-CSU-321-ISO-I		13%	560 (M+23)	537,03 для $C_{19}H_{16}ClF_4N_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,32-7,31 (м, 1H), 7,13-7,12 (м, 1H), 4,81-4,78 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,6, 2,9 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,31-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-321-ISO-II		12%	560 (M+23)	537,03 для $C_{19}H_{16}ClF_4N_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,74-7,72 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,32 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,14-7,12 (м, 1H), 4,84-4,76 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,31-2,08 (м, 2H).

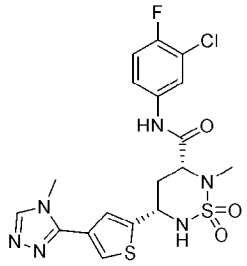
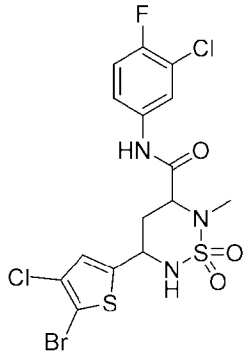
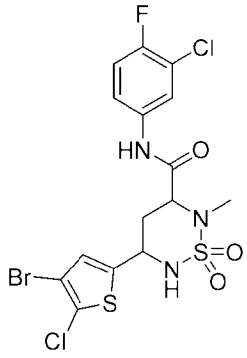
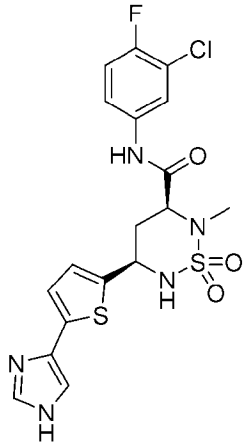
HBV-CSU-322		35%	485,05 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,15-7,13 (м, 1H), 4,82-4,79 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,28-2,06 (м, 2H).
HBV-CSU-322-ISO-I		8%	485,10 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,98-7,97(м, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,57-7,55 (м, 1H), 7,48-7,34 (м, 2H), 7,15-7,14 (м, 1H), 4,87-4,76 (м, 1H), 4,33-4,30 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-322-ISO-II		7%	485,10 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,16-7,14 (м, 1H), 4,84-4,78 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,32-2,08 (м, 2H).
HBV-CSU-323		35%	485,10 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,83-7,81 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,28 (м, 1H), 4,89-4,84 (м, 1H), 4,34-4,31 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,32-2,15 (м, 2H).

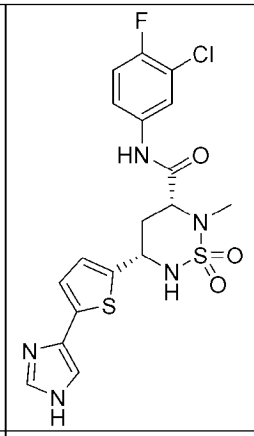
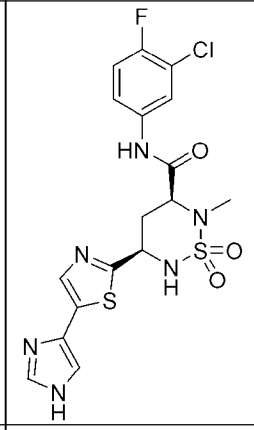
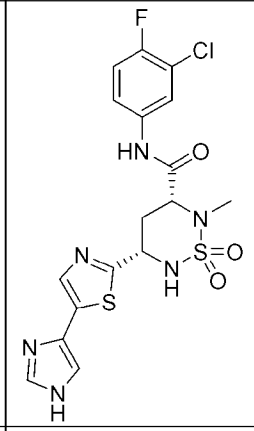
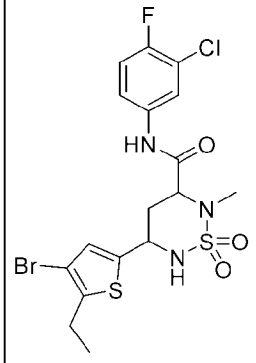
HBV-CSU-323-ISO-I		5%	485,05 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 8,01-7,90 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,85-4,82 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,32-2,25 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 1H).
HBV-CSU-323-ISO-II		6%	485,05 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,01-7,91 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,62-7,51 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,28-7,26 (м, 1H), 4,87-4,84 (м, 1H), 4,32-4,30 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,28 (м, 1H), 2,20-2,15 (м, 1H).
HBV-CSU-324		59%	485,45 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,81-7,78 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 4,89-4,83 (м, 1H), 4,33-4,30 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,14 (м, 2H).
HBV-CSU-324-ISO-I		14%	485,00 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,26-7,25 (м, 1H), 4,88-4,84 (м, 1H), 4,33-4,30 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,32-2,14 (м, 2H).

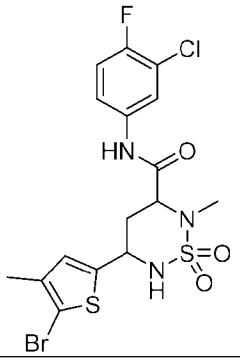
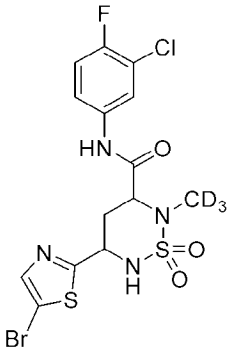
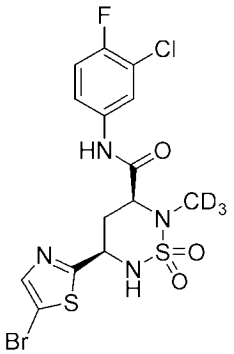
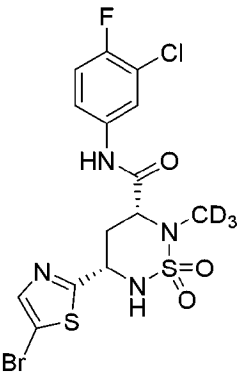
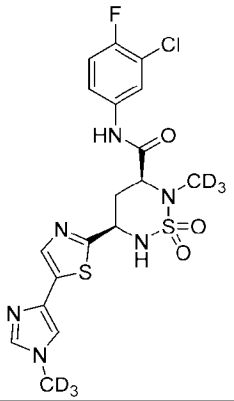
HBV-CSU-324-ISO-II		12%	485,00 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,58-7,50 (м, 2H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 4,86-4,83 (м, 1H), 4,33-4,30 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,31-2,14 (м, 2H).
HBV-CSU-325		40%	538,40 (M+1)	537,03 для $C_{19}H_{16}ClF_4N_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,74-7,71 (м, 1H), 7,59-7,55 (м, 2H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 4,32-4,30 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,33-2,15 (м, 2H).
HBV-CSU-325-ISO-I		14%	538,05 (M+1)	537,03 для $C_{19}H_{16}ClF_4N_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,80-7,72 (м, 2H), 7,59-7,57 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,80-4,77 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,33-2,15 (м, 2H).
HBV-CSU-325-ISO-II		13%	538,40 (M+1)	537,03 для $C_{19}H_{16}ClF_4N_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,80-7,72 (м, 2H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,80-4,77 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,31-2,12 (м, 2H).

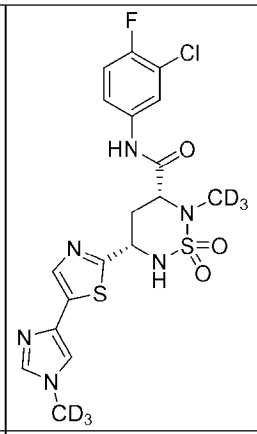
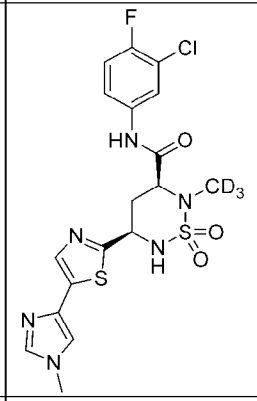
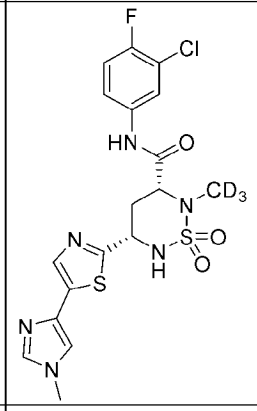
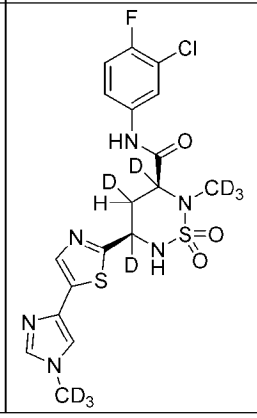
HBV-CSU-326		34%	485,10 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,73 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,82-4,80 (м, 1H), 4,34 (дд, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,20-2,16 (м, 1H).
HBV-CSU-326-ISO-I		5%	485,10 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,73-7,72 (м, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,82-4,80 (м, 1H), 4,34-4,32 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,35-2,25 (м, 1H), 2,22-2,04 (м, 1H).
HBV-CSU-326-ISO-II		7%	485,10 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,74-7,73 (м, 1H), 7,61-7,50 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,82-4,79 (м, 1H), 4,33-4,32 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,32-2,28 (м, 1H), 2,22-2,04 (м, 1H).
HBV-CSU-327		31%	485,05 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,00-7,91 (м, 2H), 7,79-7,77 (м, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,85-4,82 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,33-2,29 (м, 1H), 2,18-2,15 (м, 1H).

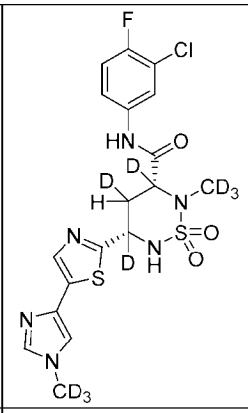
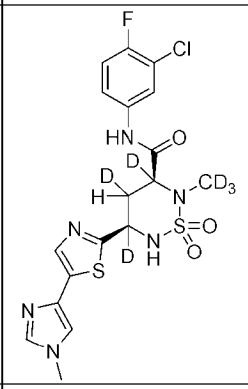
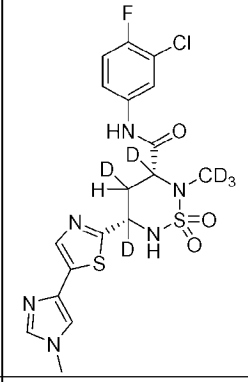
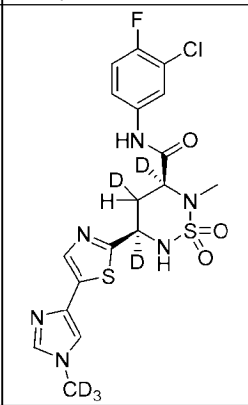
HBV-CSU-327-ISO-I		8%	485,10 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,00-7,91 (м, 2H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,87-4,84 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,33-2,29 (м, 1H), 2,22-2,12 (м, 1H).
HBV-CSU-327-ISO-II		4%	485,10 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,09 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,00-7,91 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,87-4,84 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H).
HBV-CSU-328		54%	485,45 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,03-7,96 (м, 2H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,57-7,55 (м, 2H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,90-4,80 (м, 1H), 4,35-4,25 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,40-2,20 (м, 2H).
HBV-CSU-328-ISO-I		6%	485,20 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,63 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,06-7,95 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,58-7,56 (м, 2H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,87-4,84 (м, 1H), 4,34-4,32 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,37-2,29 (м, 1H), 2,22-2,17(м, 1H).

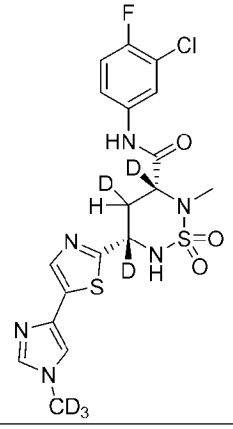
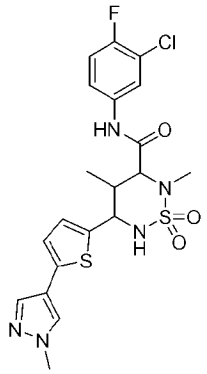
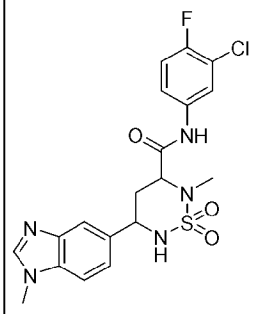
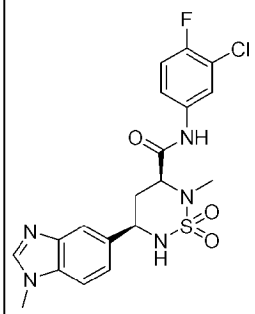
HBV-CSU-328-ISO-II		4%	485,15 (M+1)	484,06 для $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,63 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,06-7,95 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,90-4,81 (м, 1H), 4,37-4,29 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,34-2,31 (м, 1H), 2,22-2,13 (м, 1H).
HBV-CSU-329		75%	517,9 (M+2)	514,89 для $C_{15}H_{13}BrCl_2FN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 4,78-4,73 (м, 1H), 4,3-4,25 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,29-2,24 (м, 1H), 2,12-1,98 (м, 1H).
HBV-CSU-330		49%	518 (M+2)	514,89 для $C_{15}H_{13}BrCl_2FN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,6 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,8-7,77 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 4,8-4,73 (м, 1H), 4,27 (дд, J=12,4, 2,4 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,29-2,25 (м, 1H), 2,12-1,98 (м, 1H).
HBV-CSU-331-ISO-I		3%	470,05 (M+1)	469,04 для $C_{18}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 12,21 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,68-7,66 (м, 2H), 7,57-7,55 (м, 1H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,12-7,11 (м, 1H), 7,05-7,03 (м, 1H), 4,75 (т, J=9,9 Гц, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,28-2,05 (м, 2H).

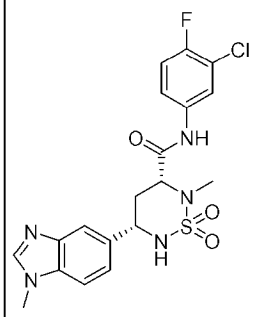
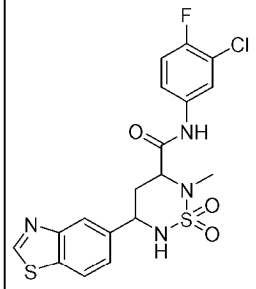
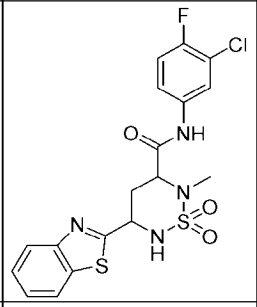
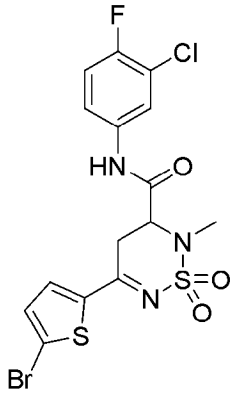
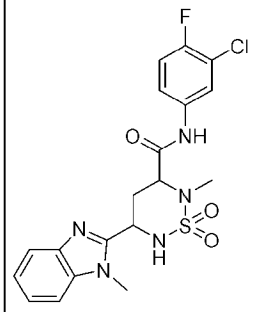
HBV-CSU-331-ISO-II		3%	470,05 (M+1)	469,04 для $C_{18}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 12,26 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,68-7,66 (м, 2H), 7,57-7,55 (м, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,11 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,81-4,70 (м, 1H), 4,31-4,29 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,28-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-333-ISO-I		3%	470,95 (M+1)	470,04 для $C_{17}H_{16}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 12,10 (шс, 1H), 10,57 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,59-7,55 (м, 3H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,90-4,86 (м, 1H), 4,34-4,31 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H).
HBV-CSU-333-ISO-II		4%	470,95 (M+1)	470,04 для $C_{17}H_{16}ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 12,10 (шс, 1H), 10,54 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,59-7,56 (м, 3H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,86-4,83 (м, 1H), 4,27-4,24 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,36-2,33 (м, 1H), 2,18-2,07 (м, 1H).
HBV-CSU-334		70%	512,05(M+2)	508,96для C17H18BrClFN3O3S2	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,95 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,74-4,71 (м, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 2,73 (к, J=7,5 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,24-2,20 (м, 1H), 2,13-2,07 (м, 1H), 1,19 (т, J=7,5 Гц, 3H).

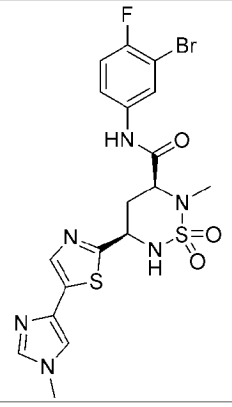
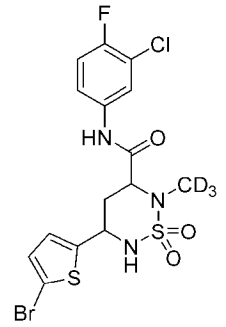
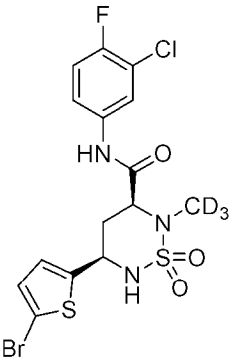
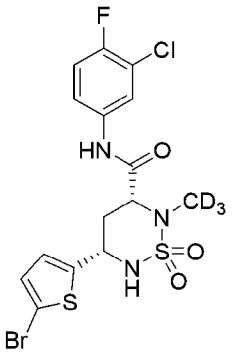
HBV-CSU-335		56%	495,90 (M+1)	494,95 для $C_{16}H_{16}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,37 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,66 (т, J=9,6 Гц, 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,19-1,97 (м, 5H).
HBV-CSU-336		83%	488,00 (M+2)	484,95 для $C_{14}H_{10}D_3BrClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,00-7,94 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,95-4,87 (м, 1H), 4,35 (дд, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 2,38-2,34 (м, 1H), 2,18-2,08 (м, 1H).
HBV-CSU-336-ISO-I		3%	488,00 (M+2)	484,95 для $C_{14}H_{10}D_3BrClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,00-7,95 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,95-4,89 (м, 1H), 4,35 (дд, J=12,1, 2,8 Гц, 1H), 2,37-2,34 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 1H).
HBV-CSU-336-ISO-II		3%	488,05 (M+2)	484,95 для $C_{14}H_{10}D_3BrClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,00-7,94 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,95-4,89 (м, 1H), 4,35 (дд, J=12,1, 2,8 Гц, 1H), 2,37-2,33 (м, 1H), 2,19-2,04 (м, 1H).
HBV-CSU-337-ISO-I		7%	491,15 (M+1)	490,09 для $C_{18}H_{12}D_6ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,01-7,89 (м, 3H), 7,75 (с, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,95-4,90 (м, 1H), 4,38-4,34 (м, 1H), 2,40-2,36 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 1H).

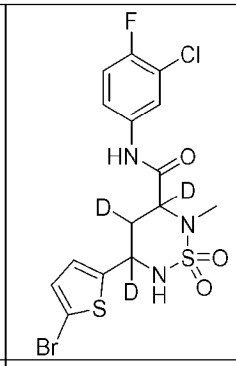
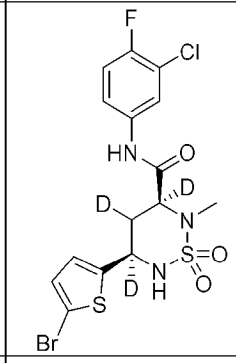
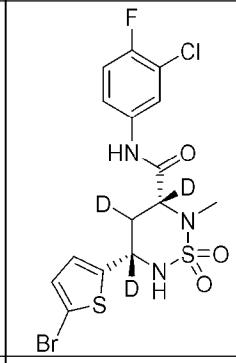
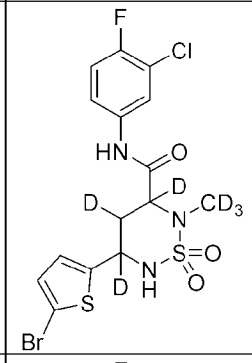
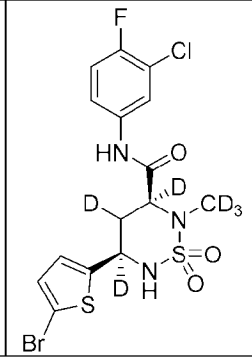
HBV-CSU-337-ISO-II		6%	491,20 (M+1)	490,09 для $C_{18}H_{12}D_6ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,01-7,89 (м, 3H), 7,74 (с, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,95-4,90 (м, 1H), 4,39-4,34 (м, 1H), 2,40-2,33 (м, 1H), 2,26-2,12 (м, 1H).
HBV-CSU-338-ISO-I		5%	488,2 (M+1)	487,07 для $C_{18}H_{15}D_3ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,59-7,55 (м, 3H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,91-4,87 (м, 1H), 4,37-4,33 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,39-2,35 (м, 1H), 2,23-2,17 (м, 1H).
HBV-CSU-338-ISO-II		7%	488,2 (M+1)	487,07 для $C_{18}H_{15}D_3ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,60-7,54 (м, 3H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,91-4,88 (м, 1H), 4,37-4,34 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,39-2,35 (м, 1H), 2,23-2,14 (м, 1H).
HBV-CSU-339-ISO-I		3%	494,10 (M+1)	493,11 для $C_{18}H_9D_9ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,88-7,84 (м, 2H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 2,15 (с, 1H).

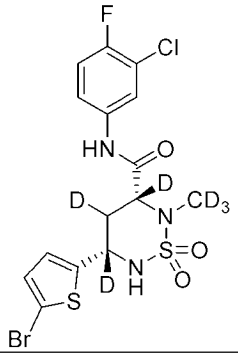
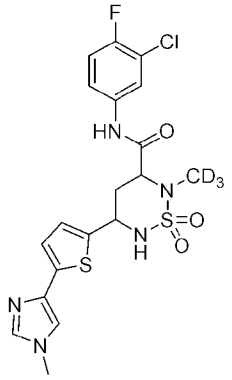
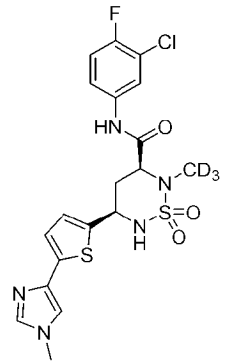
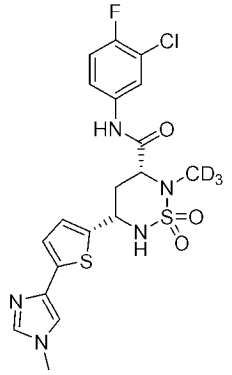
HBV-CSU-339-ISO-II		4%	494,15 (M+1)	493,11 для $C_{18}H_9D_9ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,88-7,85 (м, 2H), 7,66-7,54 (м, 3H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 2,14 (с, 1H).
HBV-CSU-340-ISO-I		15%	491,15 (M+1)	490,09 для $C_{18}H_{12}D_6ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,11-8,10 (м, 1H), 7,98-7,96 (м, 2H), 7,92(с, 1H),7,76 (с, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,17 (с, 1H).
HBV-CSU-340-ISO-II		10%	491,20 (M+1)	490,09 для $C_{18}H_{12}D_6ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,91-7,89 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,16 (с, 1H).
HBV-CSU-341-ISO-I		7%	491,15 (M+1)	490,09 для $C_{18}H_{12}D_6ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,55 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,63-7,49 (м, 3H), 7,37 (т, J=9,1 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,14 (с, 1H).

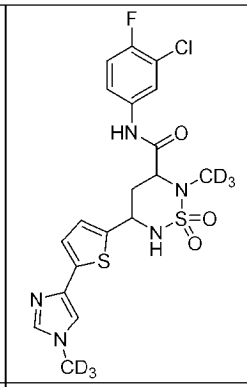
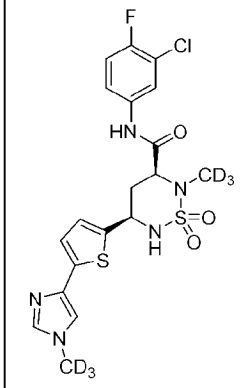
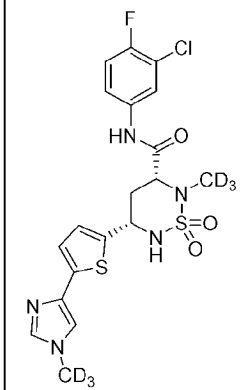
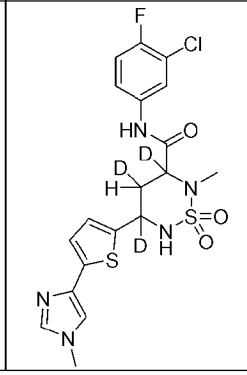
HBV-CSU-341-ISO-II		9%	491,15 (M+1)	490,09 для $C_{18}H_{12}D_6ClFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,55-7,51 (м, 3H), 7,37 (т, J=9,1 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,12 (с, 1H).
HBV-CSU-343		17%	498,10 (M+1)	497,08 для $C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,78 (с, 1H), 10,44 (с, 0,33H), 10,01 (с, 1H), 8,19 6,94 (м, 18,64H), 5,10-5,08 (м, 1H), 5,00-4,97 (м, 0,33H), 4,48-4,38 (м, 1H), 4,32-4,31 (м, 1H), 4,08 (м, 0,33H), 3,87-3,76 (м, 8H), 3,05 (с, 3H), 2,70-2,63 (м, 5,33H), 2,41-2,32 (м, 1H), 1,03 (д, J=7,5 Гц, 3H), 0,92 (д, J=7,0 Гц, 1H), 0,71 (д, J=6,6 Гц, 3H). NMR hints для three Diastereomers,
HBV-CSU-360		12%	452,1 (M+1)	451,09 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,51 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,92 (дд, J=6,7, 2,7 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,56-7,46 (м, 3H), 7,40-7,30 (м, 2H), 4,65-4,63 (м, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,18-2,02 (м, 2H).
HBV-CSU-360-ISO-I		4%	452,1 (M+1)	451,09 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57-7,53 (м, 3H), 7,42-7,37 (м, 2H), 4,70-4,68 (м, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,19-2,04 (м, 2H).

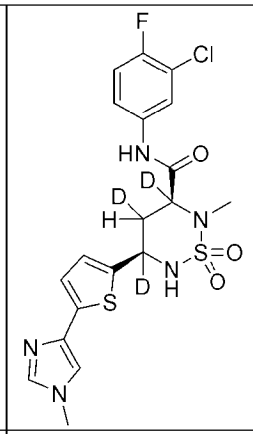
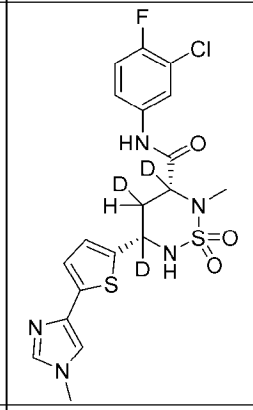
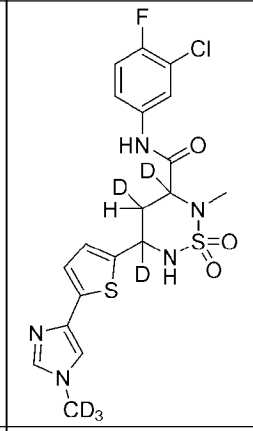
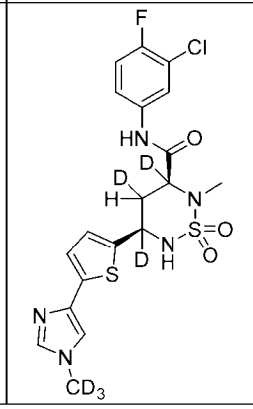
HBV-CSU-360-ISO-II		4%	452,9 (M+2)	451,09 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57-7,53 (м, 3H), 7,42-7,37 (м, 2H), 4,72-4,66 (м, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,19-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-361		40%	455,10 (M+1)	454,03 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,22-8,14 (м, 2H), 7,97 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,69-7,51 (м, 3H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,84-4,72 (м, 1H), 4,39-4,28 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,24-2,13 (м, 2H).
HBV-CSU-364		15 %	455,10 (M+1)	454,03 для $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,62 (с, 1H), 8,18-7,95 (м, 3H), 7,63-7,37 (м, 5H), 5,13-5,05 (м, 1H), 4,41-4,38 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,33-2,24 (м, 2H).
HBV-CSU-367		17 %	481,95 (M+2)	478,92 для $C_{15}H_{12}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,46 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,88-4,84 (м, 1H), 3,43-3,36 (м, 2H), 2,78 (с, 3H).
HBV-CSU-368		29%	452,09 (M+1)	451,09 для $C_{19}H_{19}ClFN_5O_3S$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,61 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,74-7,71 (м, 1H), 7,67-7,57 (м, 3H), 7,42 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 5,06 (т, J=10,5 Гц, 1H), 4,43-4,42 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,58-2,50 (м, 1H), 2,23-2,14 (м, 1H).

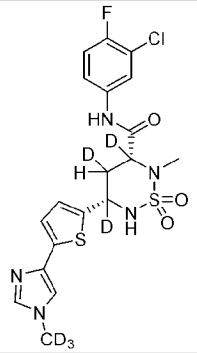
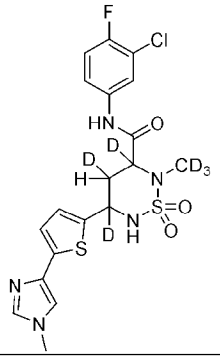
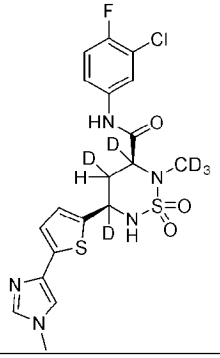
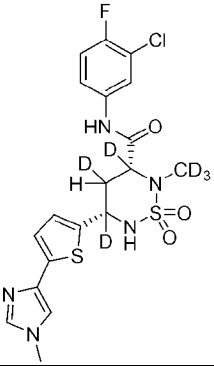
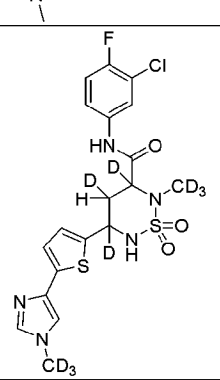
HBV-CSU-369		20%	531,05 (M+2)	528,00 для $C_{18}H_{18}BrFN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,11-8,09 (м, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,61-7,59 (м, 2H), 7,37 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,93-4,87 (м, 1H), 4,36-4,33 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,40-2,36 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 1H).
HBV-CSU-370		79%	487,05 (M+2)	483,95 для $C_{15}H_{11}D_3BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,00-6,99 (м, 1H), 4,77-4,75 (м, 1H), 4,29-4,26 (м, 1H), 2,24-2,03 (м, 2H).
HBV-CSU-370-ISO-I		2%	486,8 (M+2)	483,95 для $C_{15}H_{11}D_3BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,77-4,75 (м, 1H), 4,29-4,26 (м, 1H), 2,24-2,03 (м, 2H).
HBV-CSU-370-ISO-II		2%	486,9 (M+2)	483,95 для $C_{15}H_{11}D_3BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,97 (дд, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,76-4,74 (м, 1H), 4,29-4,26 (м, 1H), 2,24-2,04 (м, 2H).

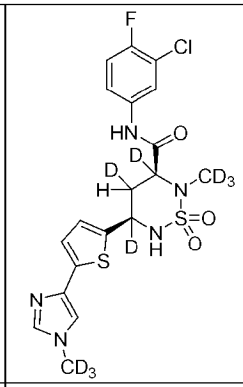
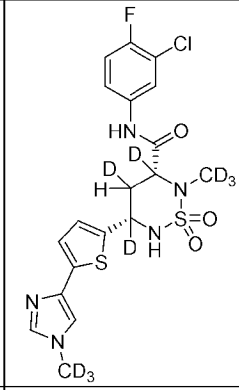
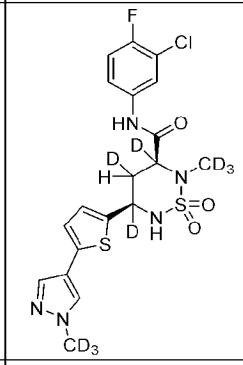
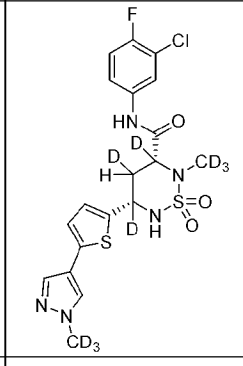
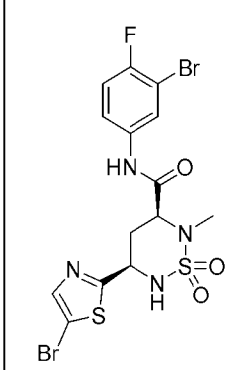
HBV-CSU-371		66%	487,05 (M+2)	483,95 для $C_{15}H_{11}D_3BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,57-7,55 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,06 (с, 1H).
HBV-CSU-371-ISO-I		2%	487,0 (M+2)	483,95 для $C_{15}H_{11}D_3BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,59 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,57-7,55 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,06 (с, 1H).
HBV-CSU-371-ISO-II		2%	487,00 (M+2)	483,95 для $C_{15}H_{11}D_3BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,06 (с, 1H).
HBV-CSU-372		79%	490,05 (M+2)	486,97 для $C_{15}H_8D_6BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,06 (с, 1H).
HBV-CSU-372-ISO-I		2%	489,9 (M+2)	486,97 для $C_{15}H_8D_6BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,06 (с, 1H).

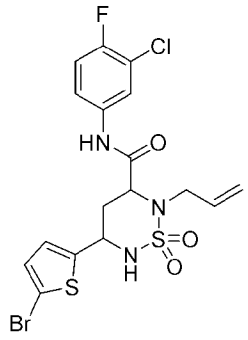
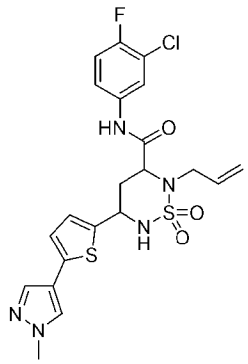
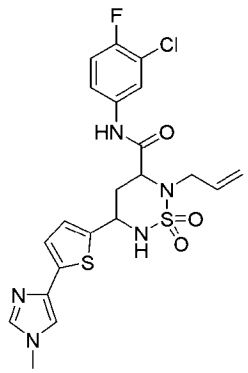
HBV-CSU-372-ISO-II		2%	490,00 (M+2)	486,97 для $C_{15}H_8D_6BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,40 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,13 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,06 (с, 1H).
HBV-CSU-373		37%	487 (M+1)	486,08 для $C_{19}H_{16}D_3ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,09 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,77-4,72 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,24-2,12 (м, 2H).
HBV-CSU-373-ISO-I		4%	487,1 (M+1)	486,08 для $C_{19}H_{16}D_3ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,49-7,36 (м, 2H), 7,09 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,76-4,73 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,24-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-373-ISO-II		4%	487 (M+1)	486,08 для $C_{19}H_{16}D_3ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,65-7,63 (м, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,09 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,75-4,72 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,21-2,15 (м, 2H).

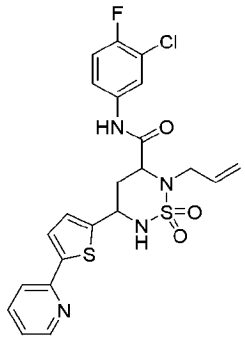
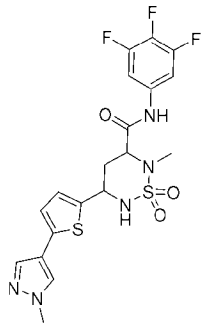
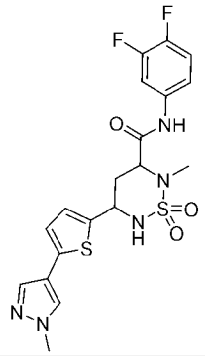
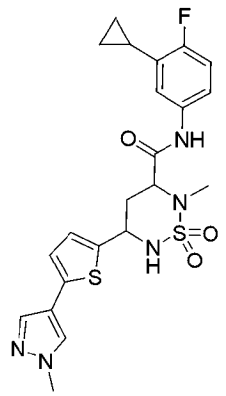
HBV-CSU-374		43%	490,15 (M+1)	489,10 для $C_{19}H_{13}D_6ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,53 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,65-7,48 (м, 3H), 7,45-7,32 (м, 2H), 7,05 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,76-4,65 (м, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 2,23-2,01 (м, 2H).
HBV-CSU-374-ISO-I		7%	490,20 (M+1)	489,10 для $C_{19}H_{13}D_6ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,49-7,36 (м, 2H), 7,09 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,75 (т, J=9,7 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=11,6, 3,1 Гц, 1H), 2,27-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-374-ISO-II		5%	490,20(M+1)	489,10 для $C_{19}H_{13}D_6ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,49-7,36 (м, 2H), 7,09 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,75 (т, J=9,5 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=11,5, 3,1 Гц, 1H), 2,27-2,05 (м, 2H).
HBV-CSU-375		67%	487,15 (M+1)	486,08 для $C_{19}H_{16}D_3ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,65-7,51 (м, 3H), 7,54 (с, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,12 (с, 1H).

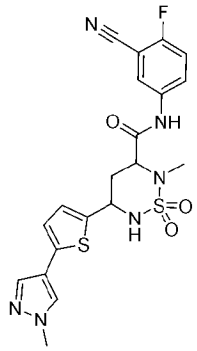
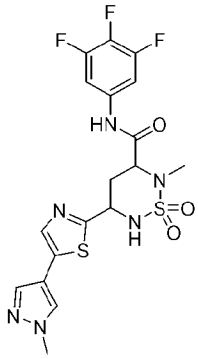
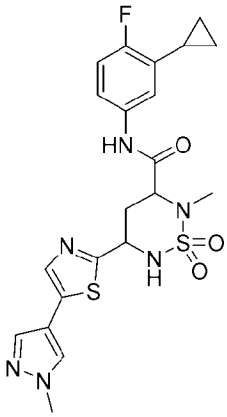
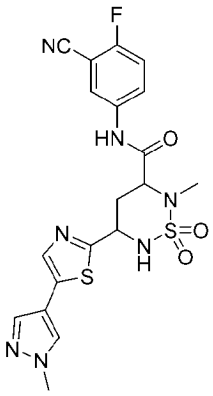
HBV-CSU-375-ISO-I		8%	487 (M+1)	486,08 для $C_{19}H_{16}D_3ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,65-7,54 (м, 3H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,12 (с, 1H).
HBV-CSU-375-ISO-II		9%	487,10 (M+1)	486,08 для $C_{19}H_{16}D_3ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,65-7,52 (м, 3H), 7,49-7,36 (м, 2H), 7,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,12 (с, 1H).
HBV-CSU-376		50%	490,15 (M+1)	489,10 для $C_{19}H_{13}D_6ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,12 (с, 1H).
HBV-CSU-376-ISO-I		7%	490,20 (M+1)	489,10 для $C_{19}H_{13}D_6ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,66-7,50 (м, 3H), 7,49-7,35 (м, 2H), 7,08 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,01 (д, J=3,7 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,11 (с, 1H).

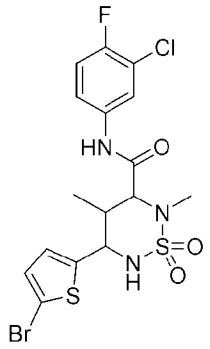
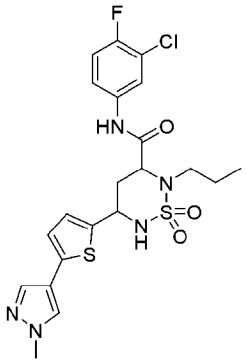
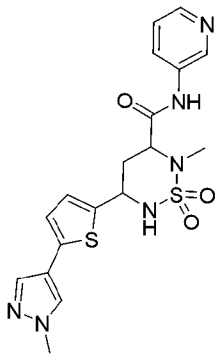
HBV-CSU-376-ISO-II		6%	490,20 (M+1)	489,10 для $C_{19}H_{13}D_6ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,7 Гц, 1H), 7,65-7,51 (м, 3H), 7,49-7,36 (м, 2H), 7,08 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,12 (с, 1H).
HBV-CSU-377		40%	490,1 (M+1)	489,10 для $C_{19}H_{13}D_6ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,12 (с, 1H).
HBV-CSU-377-ISO-I		6%	490,1 (M+1)	489,10 для $C_{19}H_{13}D_6ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,66-7,52 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,12 (с, 1H).
HBV-CSU-377-ISO-II		8%	490,1 (M+1)	489,10 для $C_{19}H_{13}D_6ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,67-7,52 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,7 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,12 (с, 1H).
HBV-CSU-378		46%	493,10 (M+1)	492,12 для $C_{19}H_{10}D_9ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,53 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,62-7,47 (м, 3H), 7,45-7,32 (м, 2H), 7,05-6,97 (м, 2H), 2,08 (с, 1H).

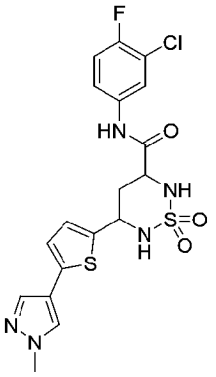
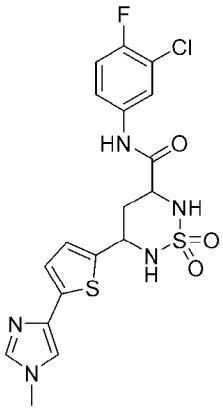
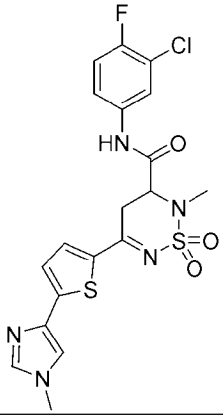
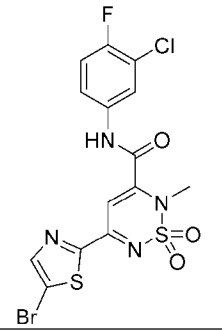
HBV-CSU-378-ISO-I		8%	493,20 (M+1)	492,12 для $C_{19}H_{10}D_5ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,66-7,52 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,12 (с, 1H).
HBV-CSU-378-ISO-II		10%	493,20 (M+1)	492,12 для $C_{19}H_{10}D_5ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,66-7,52 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,12 (с, 1H).
HBV-CSU-379-ISO-I		7%	493,15 (M+1)	492,12 для $C_{19}H_{10}D_5ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 8,00-7,95 (м, 2H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,04-7,03 (м, 2H), 2,10 (с, 1H).
HBV-CSU-379-ISO-II		8%	493,15 (M+1)	492,12 для $C_{19}H_{10}D_5ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 8,00-7,95 (м, 2H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,04-7,03 (м, 2H), 2,10 (с, 1H).
HBV-CSU-383		67%	528,95 (M+2)	525,88 для $C_{14}H_{13}Br_2FN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,10 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,38 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,95-4,92 (м, 1H), 4,37-4,33 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,39-2,35 (м, 1H), 2,17-2,13 (м, 1H).

HBV-CSU-391		65%	510,10 (M+1)	506,95 для $C_{17}H_{16}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 7,89 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,60-7,47 (м, 2H), 7,37 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,12 (д, J=3,9 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,91-5,76 (м, 1H), 5,14-4,98 (м, 2H), 4,75 (д, J=11,3 Гц, 1H), 4,42-4,39 (м, 1H), 3,87-3,85 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 2,24-2,20 (м, 1H), 2,10-1,95 (м, 1H).
HBV-CSU-394		10%	510,1 (M+1)	509,08 для $C_{21}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,35 (с, 1H), 8,02-8,01 (м, 1H), 7,95-7,92 (м, 1H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,76-5,63 (м, 1H), 5,16-4,89 (м, 3H), 4,49-4,32 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,26-2,22 (м, 1H), 2,13-1,99 (м, 1H).
HBV-CSU-395		5%	510,05 (M+1)	509,08 для $C_{21}H_{21}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,56 (с, 1H), 7,93-7,91 (м, 1H), 7,62-7,45 (м, 4H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,03-7,00 (м, 1H), 5,91-5,84 (м, 1H), 5,16-5,00 (м, 2H), 4,81-4,72 (м, 1H), 4,46-4,43 (м, 1H), 3,98-3,87 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,61-3,55 (м, 1H), 2,28-2,19 (м, 1H), 2,14-2,05 (м, 1H).

HBV-CSU-396		10%	507 (M+1)	506,06 для $C_{22}H_{20}ClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,55-8,49 (м, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,85-7,83 (м, 1H), 7,74-7,68 (м, 2H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 1H), 7,19-7,17 (м, 1H), 5,93-5,75 (м, 1H), 5,17-5,00 (м, 2H), 4,83 (т, J=9,9 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=16,4, 5,2 Гц, 1H), 3,60 (дд, J=16,4, 7,2 Гц, 1H), 2,30-2,26 (м, 1H), 2,17-2,07 (м, 1H).
HBV-CSU-411		26%	486,05 (M+1)	485,08 для $C_{19}H_{18}F_3N_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,73 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,70-7,68 (м, 2H), 7,62-7,58 (м, 2H), 7,04-7,03 (м, 2H), 4,90-4,80 (м, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 3,84(с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,20-2,15 (м, 2H).
HBV-CSU-413		31%	468 (M+1)	467,09 для $C_{19}H_{19}F_2N_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,60 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,04 (с, 2H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 3,84(с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,22-2,12 (м, 2H).
HBV-CSU-415		29%	490,20 (M+1)	489,13 для $C_{22}H_{24}FN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,27 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 7,02 (с, 2H), 4,75-4,70 (м, 1H), 4,32-4,22 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 2H), 2,03-1,99 (м, 1H), 1,00-0,95 (м, 2H), 0,65-0,62 (м, 2H).

HBV-CSU-416		34%	475,10 (M+1)	474,09 для $C_{20}H_{19}FN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,74 (с, 1H), 8,19-8,17 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95-7,91 (м, 1H), 7,70-7,68 (м, 2H), 7,54 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 4,78-4,73 (м, 1H), 4,36-4,32 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,25-2,07 (м, 2H).
HBV-CSU-417		40%	487,15 (M+1)	486,08 для $C_{18}H_{17}F_3N_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,73 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,91 (д, J=10 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,62-7,58 (м, 2H), 4,93-4,88 (м, 1H), 4,42-4,39 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,38-2,34 (м, 1H), 2,21-2,14 (м, 1H).
HBV-CSU-421		27%	491,10 (M+1)	490,13 для $C_{21}H_{23}FN_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,30 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,91-7,86 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,23-7,22 (м, 1H), 7,10 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,92-4,86 (м, 1H), 4,33-4,30 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,37-2,33 (м, 1H), 2,23-2,17 (м, 1H), 2,04-2,03 (м, 1H), 1,00-0,98 (м, 2H), 0,66-0,65 (м, 2H).
HBV-CSU-422		14%	476 (M+1)	475,09 для $C_{19}H_{18}FN_7O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): 10,73 (с, 1H), 8,18 8,16 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,98-7,91 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,97-4,86 (м, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,41-2,33 (м, 1H), 2,24-2,14 (м, 1H).

HBV-CSU-423		58%	496 (M+)	494,95 для $C_{16}H_{16}BrClFN_3O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,78 (с, 1H), 10,06 (с, 2H), 7,98-6,90 (м, 18H), 5,07-5,06 (м, 2H), 4,50-4,48 (м, 1H), 4,30-4,29 (м, 2H), 3,77-3,74 (м, 1H), 3,01 (с, 6H), 2,72-2,59 (м, 4H), 2,56-2,25 (м, 2H), 0,99 (д, J=7,2 Гц, 6H), 0,69 (д, J=6,4 Гц, 3H). NMR hints для three Diastereomers,
HBV-CSU-424		57%	512,10 (M+1)	511,09 для $C_{21}H_{23}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,33 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 2H), 7,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,98 (д, J=10,6 Гц, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 4,35-4,33 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,75-2,62 (м, 1H), 2,20-2,16 (м, 1H), 2,09-1,96 (м, 1H), 1,39-1,31 (м, 2H), 0,63 (т, J=7,4 Гц, 3H).
HBV-CSU-425		21%	433,10 (M+1)	432,10 для $C_{18}H_{20}N_6O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,31 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,10-8,07 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,04 (с, 2H), 4,76 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,37-4,34 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,33-1,98 (м, 2H).

HBV-CSU-427		5%	470,05 (M+1)	469,04 для $C_{18}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,38 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,94 (дд, J=7,0, 2,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,04-7,02 (м, 3H), 6,49-6,47 (м, 1H), 4,76-4,74 (м, 1H), 4,35-4,32 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,31-2,28 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 1H).
HBV-CSU-428		6%	470 (M+1)	469,04 для $C_{18}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,38 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,05-7,03 (м, 3H), 6,49-6,47 (м, 1H), 4,80-4,70 (м, 1H), 4,36-4,32 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,31-2,28 (м, 1H), 1,82-1,78 (м, 1H).
HBV-CSU-429		70%	482,05 (M+1)	481,04 для $C_{19}H_{17}ClFN_5O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 10,53 (с, 1H), 8,02 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,43-7,38 (м, 2H), 4,84-4,80 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,40-3,35 (м, 2H), 2,78 (с, 3H).
HBV-CSU-435		59%	480,95 (M+2)	477,90 для $C_{14}H_9BrClFN_4O_3S_2$	^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 11,39 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,51 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 3,52 (с, 3H).

Стереохимия примеров:

Кристаллическая структура HBV–CSU–016–ISO–I показана на ФИГУРЕ 1. Эллипсоиды тепловых колебаний изображены с 30% уровнем вероятности, а атомы H показаны как небольшие сферы произвольных радиусов. Пунктирная линия обозначает водородную связь. Кристаллографические данные и уточнение структуры для HBV–CSU–016–ISO–I являются следующими:

Идентификационный код	SAP–MA1703–08 (изомер 1) (Код файла IICT: KA84_0m)	
Эмпирическая формула	$C_{15}H_{15}BrFN_3O_3S_2$	
Молекулярная масса по формуле	448,33	
Температура	100(2) K	
Длина волны	0,71073 Å	
Сингония	Моноклинная	
Пространственная группа	$P2_1$	
Параметры элементарной ячейки	a=5,001(6) Å	α=90°
	b=25,63(3) Å	β=94,240(19)°
	c=13,390(16) Å	γ=90°
Объем	1712(4) $Å^3$	
Z	4	
Плотность (расчетная)	1,740 $Мг/м^3$	
Коэффициент поглощения	2,676 $мм^{-1}$	
F(000)	904	
Размер кристалла	0,310×0,240×0,190 $мм^3$	
Диапазон измерения Θ	2,830–28,374°	
Диапазоны индексов	–6<=h<=6, –34<=k<=34, –17<=l<=17	
Зарегистрированные отражения	50333	
Независимые отражения	8467 [R(int)=0,0361]	
Полнота данных до Θ=25,242°	99,8%	
Метод уточнения	Метод наименьших квадратов в полноматричном приближении по F2	
Данные/ограничения/параметры	8467/1/469	
Критерий соответствия по F2	1,022	
Конечные индексы R [I>2σ(I)]	R1=0,0265, wR2=0,0596	
Индексы R (все данные)	R1=0,0313, wR2=0,0610	
Параметр абсолютной структуры	0,034(2)	
Наибольший разностный пик и впадина	0,311 и –0,513 $е.Å^{-3}$	
Измерение	Детектор Bruker D8 QUEST PHOTON–100	
Программное обеспечение	SHELXTL–PLUS	

Абсолютную стереохимию каждого хирального центра определяли при использовании компьютерного приложения PLATON, как описано в публикации A.L. Spek, J. APPL. CRYST. 36, 7–13, 2003. Определяемые хиральные центры являются следующими:

C(1A) Хиральный: R

C(1B) Хиральный: R

C(3A) Хиральный: S

C(3B) Хиральный: S

Абсолютная стереохимия всех других наборов энантиомеров была определена на основе установленной кристаллической структуры. В каждом случае только один из

стереоизомеров в паре обладал значимой активностью, при этом активный изомер имел такую же стереохимию, как HBV–CSU–016–ISO–I.

Анализ измерения активности тестируемых соединений в отношении продукции вируса в клетках HepAD38

Клетки HepAD38, выращенные в колбе T–150 (Corning, номер по кат.: 430825) с питательной средой (DMEM/F12 (1:1) (Hyclone, номер по кат.: SH30023.02), 1× Pen/Strep (Invitrogen, номер по кат.: 15140–122), 10% FBS (Tissue Culture Biologics, номер по кат.: 101), 250 мкг/мл G418 (Alfa Aesar, номер по кат.: J62671), 1 мкг/мл тетрациклина (Teknova, номер по кат.: T3320)) отделяли 0,25% трипсином–ЭДТА (Invitrogen, номер по кат.: 25200–056). Затем к смеси добавляли среду для обработки, не содержащую тетрациклин (15 мл DMEM/F12 (1:1), 1× Pen/step, 2% FBS, сертифицированную Tet–систему (Clontech, номер по кат.: 631106), переносили в коническую пробирку объемом 50 мл (Falcon, номер по кат.: 21008–918) и центрифугировали при 1300 об/мин 5 мин. Затем осажденные клетки 2 раза ресуспендировали/промывали 50 мл 1× DPBS (Invitrogen, номер по кат.: 14190–136) и два раза 50 мл среды для обработки. Затем клетки HepAD38 ресуспендировали шприцем в 10 мл среды для обработки и подсчитывали. В лунки 96–луночного планшета с прозрачным дном для культур тканей (Corning, номер по кат.: 3904) сеяли по 50000 клеток/лунка в 180 мкл среды для обработки и добавляли либо 20 мкл 10% ДМСО (Sigma, номер по кат.: D4540) в качестве контроля, либо 10× раствор тестируемых соединений в 10% ДМСО в среде для обработки с получением конечной концентрации соединения, начинающейся с 10 мкМ, и инкубировали планшеты в инкубаторе с 5% CO_2 при 37°C в течение 5 дней.

Затем продукцию вирусной нагрузки исследовали с помощью количественной ПЦР (кПЦР) на кор–последовательность HBV. Для ПЦР приготавливали реакционную смесь, содержащую прямые праймеры HBV–f 5'–CTGTGCCTTGGGTGGCTTT–3', SEQ ID NO 1, (IDT DNA), обратные праймеры HBV–r 5'–AAGGAAAGAAGTCAGAAGGCAAAA–3', SEQ ID NO 2 (IDT DNA), флуоресцентные зонды TaqMan^{tm} HBV–зонд 5'–FAM/AGCTCCAAA/ZEN/TTCTTTATAAGGGTCGATGTC/3IABkFQ–3' (IDT DNA), SEQ ID NO 3, 10 мкл/лунка PerfeCTa® qPCR ToughMixos® (Quanta Biosciences, номер по кат.: 95114–05K) и 6 мкл/лунка воды DEPC (Alfa Aesar, номер по кат.: J62087). Четыре мкл супернатанта добавляли к 16 мкл реакционной смеси в планшете для кПЦР (Applied Biosytems, номер по кат.: 4309849), закрывали пленкой (Applied Biosystems, номер по кат.: 4311971), центрифугировали в течение нескольких секунд и затем запускали реакцию на Applied Biosystems VIIA7. Смесь для ПЦР инкубировали при 45°C 5 мин, затем при 95°C 10 мин, затем 40 циклов: 10 секунд при 95°C и 20 секунд при 60°C. Вирусную нагрузку определяли количественно при использовании известных стандартов ДНК HBV с использованием программы ViiA^{TM} 7. Вирусную нагрузку в супернатанте из лунок с обработанными клетками сравнивали с вирусной нагрузкой в супернатанте из контрольных лунок с ДМСО (≥3 на планшет). Анализ жизнеспособности клеток проводили с помощью модифицированного теста на жизнеспособность клеток CellTiter–

Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega, номер по кат.: G7573). Смешивали подходящее количество CellTiter–Glo (CTG) 1× DPBS в соотношении 1:1, добавляли 100 мкл смеси в каждую лунку с последующим полным удалением супернатанта из каждой лунки, не прикасаясь к поверхности клеток. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин на орбитальном шейкере, а затем планшет считывали в анализаторе (TECAN M1000 или Envision). Значения EC_{50} или CC_{50} вычисляли по аппроксимирующей кривой с использованием четырехпараметрической модели нелинейной логистической регрессии (GraphPad Prism или Dotmatics). Все значения CC_{50} были >10 мкМ.

В Таблице 3 приведены значения EC_{50}, снижающие вирусную нагрузку, сгруппированные в следующих диапазонах: A соответствует EC_{50} <1 мкМ; B соответствует EC_{50} 1–5 мкМ; C соответствует EC_{50} >5 мкМ.

Таблица 3

Соединение	Диапазон активности EC_{50} по вирусной нагрузке
HBV-CSU-006	A
HBV-CSU-007	A
HBV-CSU-010	A
HBV-CSU-010-ISO-I	A
HBV-CSU-011	A
HBV-CSU-012	B
HBV-CSU-013	A
HBV-CSU-014	B
HBV-CSU-015	B
HBV-CSU-016	A
HBV-CSU-016-ISO-I	A
HBV-CSU-017	A
HBV-CSU-017-ISO-I	A
HBV-CSU-018	B
HBV-CSU-019	C
HBV-CSU-020	A
Соединение	**Диапазон активности EC_{50} по вирусной нагрузке**
HBV-CSU-020-ISO-I	A
HBV-CSU-023	B
HBV-CSU-024	A
HBV-CSU-025	A
HBV-CSU-025-ISO-I	C
HBV-CSU-025-ISO-II	A
HBV-CSU-027	A
HBV-CSU-027-ISO-I	C
HBV-CSU-029-ISO-I	A
HBV-CSU-031	A
HBV-CSU-031-ISO-I	A
HBV-CSU-031-ISO-II	C
HBV-CSU-032	A
HBV-CSU-032-ISO-I	A
HBV-CSU-032-ISO-II	C
HBV-CSU-033	A
HBV-CSU-036	A
HBV-CSU-040	A
HBV-CSU-041	C
HBV-CSU-043-ISO-I	C
HBV-CSU-043-ISO-II	C
HBV-CSU-044-ISO-II	C
HBV-CSU-044-ISO-I	C
HBV-CSU-045	A
HBV-CSU-045-ISO-I	A
HBV-CSU-046-ISO-I	A
HBV-CSU-047-ISO-I	A
HBV-CSU-048-ISO-I	A
HBV-CSU-049-ISO-I	A
HBV-CSU-050-ISO-I	B
HBV-CSU-050-ISO-II	C
HBV-CSU-054-ISO-I	C
HBV-CSU-054-ISO-II	B
HBV-CSU-055-ISO-I	A
HBV-CSU-055-ISO-II	C
HBV-CSU-056-ISO-I	A
HBV-CSU-056-ISO-II	C
HBV-CSU-057	A
HBV-CSU-058	A
HBV-CSU-058-ISO-I	C
HBV-CSU-058-ISO-II	A
HBV-CSU-059	A
HBV-CSU-059-ISO-I	C
HBV-CSU-059-ISO-II	A
HBV-CSU-060-ISO-I	C
HBV-CSU-060-ISO-II	A
HBV-CSU-064	C

HBV-CSU-071	B
HBV-CSU-071-ISO-I	A
HBV-CSU-071-ISO-II	B
HBV-CSU-072	A
HBV-CSU-072-ISO-I	C
HBV-CSU-072-ISO-II	A
HBV-CSU-073	C
HBV-CSU-074	C
HBV-CSU-077-ISO-I	C
HBV-CSU-077-ISO-II	A
HBV-CSU-078	B
HBV-CSU-078-ISO-I	A
HBV-CSU-078-ISO-II	C
HBV-CSU-079-Rac-A	A
HBV-CSU-079-Rac-B	A
HBV-CSU-082	C
HBV-CSU-083	C
HBV-CSU-083-ISO-I	C
HBV-CSU-083-ISO-II	C
HBV-CSU-089-ISO-I	A
HBV-CSU-089-ISO-II	C
HBV-CSU-090	A
HBV-CSU-090-ISO-I	A
HBV-CSU-090-ISO-II	C
HBV-CSU-092	B
HBV-CSU-092-ISO-I	A
HBV-CSU-092-ISO-II	C
HBV-CSU-093	C
HBV-CSU-093-ISO-I	B
HBV-CSU-093-ISO-II	C
HBV-CSU-094-ISO-I	C
HBV-CSU-094-ISO-II	A
HBV-CSU-095	B
HBV-CSU-095-ISO-I	B
HBV-CSU-095-ISO-II	B

HBV-CSU-096	B
HBV-CSU-096-ISO-I	C
HBV-CSU-096-ISO-II	A
HBV-CSU-097	C
HBV-CSU-097-ISO-I	C
HBV-CSU-097-ISO-II	C
HBV-CSU-101-ISO-I	C
HBV-CSU-101-ISO-II	C
HBV-CSU-102	C
HBV-CSU-102-ISO-I	C
HBV-CSU-102-ISO-II	C
HBV-CSU-103	C
HBV-CSU-103-ISO-I	C
HBV-CSU-103-ISO-II	B
HBV-CSU-108	C
HBV-CSU-109	A
HBV-CSU-109-ISO-I	C
HBV-CSU-109-ISO-II	A
HBV-CSU-110	C
HBV-CSU-111	B
HBV-CSU-112 (Cis)	A
HBV-CSU-112-ISO-I	A
HBV-CSU-112-ISO-II	C
HBV-CSU-113-ISO-I	A
HBV-CSU-113-ISO-II	C
HBV-CSU-114	A
HBV-CSU-114-ISO-I	A
HBV-CSU-114-ISO-II	C
HBV-CSU-114-Транс (Рац)	C
HBV-CSU-114-Транс-ISO-I	B
HBV-CSU-114-Транс-ISO-II	B
HBV-CSU-115	A
HBV-CSU-115-ISO-I	A
HBV-CSU-115-ISO-II	C
HBV-CSU-116-ISO-I	A

HBV-CSU-116-ISO-II	B
HBV-CSU-117	A
HBV-CSU-117-ISO-I	A
HBV-CSU-117-ISO-II	B
HBV-CSU-120	A
HBV-CSU-122	A
HBV-CSU-122-ISO-I	A
HBV-CSU-122-ISO-II	B
HBV-CSU-122-Транс-ISO-I	B
HBV-CSU-122-Транс-ISO-II	B
HBV-CSU-123	A
HBV-CSU-123-ISO-I	A
HBV-CSU-123-ISO-II	C
HBV-CSU-124	A
HBV-CSU-124-ISO-I	A
HBV-CSU-124-ISO-II	B
HBV-CSU-142	A
HBV-CSU-142-ISO-I	B
HBV-CSU-142-ISO-II	A
HBV-CSU-143	A
HBV-CSU-146	A
HBV-CSU-146-ISO-I	A
HBV-CSU-146-ISO-II	C
HBV-CSU-147	A
HBV-CSU-147-ISO-I	A
HBV-CSU-147-ISO-II	C
HBV-CSU-148-ISO-I	A
HBV-CSU-148-ISO-II	B
HBV-CSU-149-ISO-I	A
HBV-CSU-149-ISO-II	B
HBV-CSU-150	A
HBV-CSU-156	A
HBV-CSU-156-ISO-I	A
HBV-CSU-156-ISO-II	C
HBV-CSU-157	B

HBV-CSU-158	B
HBV-CSU-158-ISO-I	A
HBV-CSU-158-ISO-II	C
HBV-CSU-159	A
HBV-CSU-159-ISO-I	B
HBV-CSU-159-ISO-II	A
HBV-CSU-160	A
HBV-CSU-160-ISO-I	A
HBV-CSU-160-ISO-II	B
HBV-CSU-161	A
HBV-CSU-161-ISO-I	A
HBV-CSU-161-ISO-II	B
HBV-CSU-161-Транс (Рац)	B
HBV-CSU-162	A
HBV-CSU-162-ISO-I	A
HBV-CSU-162-ISO-II	B
HBV-CSU-163	A
HBV-CSU-163-ISO-I	A
HBV-CSU-163-ISO-II	A
HBV-CSU-164	A
HBV-CSU-164-ISO-I	A
HBV-CSU-164-ISO-II	C
HBV-CSU-165	B
HBV-CSU-166	A
HBV-CSU-166-ISO-I	A
HBV-CSU-166-ISO-II	C
HBV-CSU-167-ISO-I	A
HBV-CSU-167-ISO-II	C
HBV-CSU-168	A
HBV-CSU-168-ISO-I	B
HBV-CSU-168-ISO-II	A
HBV-CSU-169-ISO-I	A
HBV-CSU-169-ISO-II	B
HBV-CSU-170	A
HBV-CSU-170-ISO-I	A

HBV-CSU-170-ISO-II	A
HBV-CSU-171	A
HBV-CSU-171-ISO-I	A
HBV-CSU-173	A
HBV-CSU-173-ISO-I	A
HBV-CSU-173-ISO-II	C
HBV-CSU-175	A
HBV-CSU-175-ISO-I	A
HBV-CSU-175-ISO-II	A
HBV-CSU-176	A
HBV-CSU-176-ISO-I	A
HBV-CSU-176-ISO-II	C
HBV-CSU-177	A
HBV-CSU-177-ISO-I	A
HBV-CSU-178	A
HBV-CSU-178-ISO-I	A
HBV-CSU-178-ISO-II	B
HBV-CSU-179	A
HBV-CSU-179-ISO-I	A
HBV-CSU-179-ISO-II	B
HBV-CSU-188	A
HBV-CSU-200	A
HBV-CSU-201	A
HBV-CSU-202	A
HBV-CSU-204	A
HBV-CSU-205	A
HBV-CSU-208	A
HBV-CSU-208-ISO-I	C
HBV-CSU-208-ISO-II	A
HBV-CSU-209	A
HBV-CSU-210	A
HBV-CSU-210-ISO-I	C
HBV-CSU-210-ISO-II	A
HBV-CSU-211	A
HBV-CSU-211-ISO-I	A

HBV-CSU-211-ISO-II	C
HBV-CSU-212	A
HBV-CSU-212-ISO-I	A
HBV-CSU-212-ISO-II	C
HBV-CSU-213	A
HBV-CSU-214	A
HBV-CSU-214-ISO-I	C
HBV-CSU-214-ISO-II	A
HBV-CSU-215	B
HBV-CSU-216	C
HBV-CSU-216-ISO-I	B
HBV-CSU-216-ISO-II	C
HBV-CSU-217	B
HBV-CSU-217-ISO-I	C
HBV-CSU-217-ISO-II	A
HBV-CSU-218	B
HBV-CSU-218-ISO-I	C
HBV-CSU-218-ISO-II	B
HBV-CSU-219	A
HBV-CSU-220	A
HBV-CSU-221	A
HBV-CSU-222	A
HBV-CSU-222-ISO-I	A
HBV-CSU-222-ISO-II	B
HBV-CSU-224	A
HBV-CSU-224-ISO-I	A
HBV-CSU-224-ISO-II	C
HBV-CSU-226	B
HBV-CSU-230	A
HBV-CSU-230-ISO-I	A
HBV-CSU-230-ISO-II	C
HBV-CSU-231	A
HBV-CSU-231-ISO-I	A
HBV-CSU-231-ISO-II	C
HBV-CSU-232	A

HBV-CSU-235	A
HBV-CSU-235-ISO-I	A
HBV-CSU-235-ISO-II	C
HBV-CSU-238	A
HBV-CSU-238-ISO-I	A
HBV-CSU-238-ISO-II	B
HBV-CSU-239	A
HBV-CSU-239-ISO-I	A
HBV-CSU-239-ISO-II	B
HBV-CSU-240-ISO-I	A
HBV-CSU-240-ISO-II	B
HBV-CSU-241	A
HBV-CSU-241-ISO-I	A
HBV-CSU-241-ISO-II	B
HBV-CSU-242	A
HBV-CSU-242-ISO-I	A
HBV-CSU-242-ISO-II	C
HBV-CSU-243	A
HBV-CSU-243-ISO-I	C
HBV-CSU-243-ISO-II	A
HBV-CSU-244	A
HBV-CSU-244-ISO-I	A
HBV-CSU-244-ISO-II	A
HBV-CSU-245	A
HBV-CSU-245-ISO-I	A
HBV-CSU-245-ISO-II	A
HBV-CSU-246	A
HBV-CSU-246-ISO-I	C
HBV-CSU-246-ISO-II	A
HBV-CSU-247	A
HBV-CSU-247-ISO-I	C
HBV-CSU-247-ISO-II	A
HBV-CSU-248	A
HBV-CSU-248-ISO-I	A
HBV-CSU-248-ISO-II	C

HBV-CSU-250	A
HBV-CSU-250-ISO-I	A
HBV-CSU-250-ISO-II	B
HBV-CSU-252	A
HBV-CSU-252-ISO-I	A
HBV-CSU-252-ISO-II	C
HBV-CSU-254	A
HBV-CSU-254-ISO-I	A
HBV-CSU-254-ISO-II	B
HBV-CSU-256	B
HBV-CSU-257	A
HBV-CSU-258	A
HBV-CSU-259	A
HBV-CSU-260	A
HBV-CSU-261	A
HBV-CSU-261-ISO-I	A
HBV-CSU-261-ISO-II	C
HBV-CSU-262	A
HBV-CSU-263	A
HBV-CSU-264	A
HBV-CSU-265	A
HBV-CSU-265-ISO-I	A
HBV-CSU-265-ISO-II	C
HBV-CSU-266	A
HBV-CSU-266-ISO-I	A
HBV-CSU-266-ISO-II	B
HBV-CSU-266-Транс-ISO-I	A
HBV-CSU-266-Транс-ISO-II	B
HBV-CSU-267	A
HBV-CSU-267-ISO-I	A
HBV-CSU-267-ISO-II	A
HBV-CSU-268	A
HBV-CSU-268-ISO-I	A
HBV-CSU-268-ISO-II	C
HBV-CSU-269	A

HBV-CSU-269-ISO-I	A
HBV-CSU-269-ISO-II	B
HBV-CSU-270-ISO-I	A
HBV-CSU-270-ISO-II	B
HBV-CSU-271	A
HBV-CSU-271-ISO-I	A
HBV-CSU-271-ISO-II	B
HBV-CSU-272	A
HBV-CSU-272-ISO-I	A
HBV-CSU-272-ISO-II	C
HBV-CSU-273	A
HBV-CSU-276	A
HBV-CSU-276-ISO-I	A
HBV-CSU-276-ISO-II	C
HBV-CSU-276-Транс-ISO-I	A
HBV-CSU-276-Транс-ISO-II	B
HBV-CSU-277	A
HBV-CSU-277-ISO-I	A
HBV-CSU-277-ISO-II	C
HBV-CSU-278	A
HBV-CSU-278-ISO-I	A
HBV-CSU-278-ISO-II	C
HBV-CSU-280	A
HBV-CSU-280-ISO-I	B
HBV-CSU-280-ISO-II	A
HBV-CSU-281	A
HBV-CSU-281-ISO-I	A
HBV-CSU-281-ISO-II	B
HBV-CSU-283	A
HBV-CSU-284	A
HBV-CSU-284-ISO-I	A
HBV-CSU-284-ISO-II	B
HBV-CSU-285	A
HBV-CSU-285-ISO-I	A
HBV-CSU-285-ISO-II	A

HBV-CSU-286	A
HBV-CSU-286-ISO-I	A
HBV-CSU-286-ISO-II	B
HBV-CSU-288	A
HBV-CSU-288-ISO-I	A
HBV-CSU-288-ISO-II	B
HBV-CSU-289	A
HBV-CSU-289-ISO-I	A
HBV-CSU-289-ISO-II	B
HBV-CSU-290	A
HBV-CSU-290-ISO-I	A
HBV-CSU-290-ISO-II	B
HBV-CSU-291	A
HBV-CSU-291-ISO-I	A
HBV-CSU-291-ISO-II	C
HBV-CSU-292-ISO-I	A
HBV-CSU-292-ISO-II	B
HBV-CSU-293-ISO-I	A
HBV-CSU-293-ISO-II	C
HBV-CSU-294-ISO-I	A
HBV-CSU-294-ISO-II	B
HBV-CSU-295-ISO-I	A
HBV-CSU-295-ISO-II	B
HBV-CSU-296	B
HBV-CSU-296-ISO-I	A
HBV-CSU-296-ISO-II	B
HBV-CSU-300	A
HBV-CSU-300-ISO-I	A
HBV-CSU-300-ISO-II	C
HBV-CSU-302-ISO-I	A
HBV-CSU-302-ISO-II	C
HBV-CSU-304	A
HBV-CSU-304-ISO-I	A
HBV-CSU-304-ISO-II	C
HBV-CSU-305	A

HBV-CSU-305-ISO-I	A
HBV-CSU-305-ISO-II	B
HBV-CSU-306-ISO-I	A
HBV-CSU-306-ISO-II	C
HBV-CSU-312	A
HBV-CSU-312-ISO-I	A
HBV-CSU-312-ISO-II	B
HBV-CSU-313-ISO-I	A
HBV-CSU-313-ISO-II	B
HBV-CSU-314-ISO-I	A
HBV-CSU-314-ISO-II	B
HBV-CSU-315	A
HBV-CSU-315-ISO-I	A
HBV-CSU-315-ISO-II	A
HBV-CSU-316-ISO-I	A
HBV-CSU-316-ISO-II	A
HBV-CSU-317	A
HBV-CSU-317-ISO-I	A
HBV-CSU-317-ISO-II	A
HBV-CSU-321	A
HBV-CSU-321-ISO-I	A
HBV-CSU-321-ISO-II	C
HBV-CSU-322	A
HBV-CSU-322-ISO-I	A
HBV-CSU-322-ISO-II	C
HBV-CSU-323	A
HBV-CSU-323-ISO-I	A
HBV-CSU-323-ISO-II	B
HBV-CSU-324	A
HBV-CSU-324-ISO-I	A
HBV-CSU-324-ISO-II	B
HBV-CSU-325	A
HBV-CSU-325-ISO-I	A
HBV-CSU-325-ISO-II	C
HBV-CSU-326	A

HBV-CSU-326-ISO-I	A
HBV-CSU-326-ISO-II	C
HBV-CSU-327	A
HBV-CSU-327-ISO-I	A
HBV-CSU-327-ISO-II	B
HBV-CSU-328	A
HBV-CSU-328-ISO-I	A
HBV-CSU-328-ISO-II	C
HBV-CSU-329	A
HBV-CSU-330	A
HBV-CSU-331-ISO-I	A
HBV-CSU-331-ISO-II	B
HBV-CSU-333-ISO-I	A
HBV-CSU-333-ISO-II	B
HBV-CSU-334	A
HBV-CSU-335	A
HBV-CSU-336	A
HBV-CSU-336-ISO-I	A
HBV-CSU-336-ISO-II	B
HBV-CSU-337-ISO-I	A
HBV-CSU-337-ISO-II	B
HBV-CSU-338-ISO-I	A
HBV-CSU-338-ISO-II	B
HBV-CSU-339-ISO-I	A
HBV-CSU-339-ISO-II	B
HBV-CSU-340-ISO-I	A
HBV-CSU-340-ISO-II	B
HBV-CSU-341-ISO-I	A
HBV-CSU-341-ISO-II	B
HBV-CSU-360	A
HBV-CSU-360-ISO-I	B
HBV-CSU-360-ISO-II	A
HBV-CSU-364	A
HBV-CSU-369	A
HBV-CSU-370	A

HBV-CSU-370-ISO-I	A
HBV-CSU-370-ISO-II	B
HBV-CSU-371	A
HBV-CSU-371-ISO-I	A
HBV-CSU-371-ISO-II	B
HBV-CSU-372	A
HBV-CSU-372-ISO-I	A
HBV-CSU-372-ISO-II	B
HBV-CSU-373	A
HBV-CSU-373-ISO-I	A
HBV-CSU-373-ISO-II	A
HBV-CSU-374	A
HBV-CSU-374-ISO-I	A
HBV-CSU-374-ISO-II	A
HBV-CSU-375	A

HBV-CSU-375-ISO-I	A
HBV-CSU-375-ISO-II	B
HBV-CSU-376	A
HBV-CSU-376-ISO-I	A
HBV-CSU-376-ISO-II	B
HBV-CSU-377	A
HBV-CSU-377-ISO-I	A
HBV-CSU-377-ISO-II	B
HBV-CSU-378	A
HBV-CSU-378-ISO-I	A
HBV-CSU-378-ISO-II	B
HBV-CSU-379-ISO-I	A
HBV-CSU-379-ISO-II	A
HBV-CSU-383	A

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ОТСЫЛКИ

Все публикации и патенты, указанные в настоящем документе, включая перечисленные ниже пункты, настоящим полностью включены посредством отсылки во всех отношениях, как если бы каждая отдельная публикация или патент были прямо и индивидуально включены посредством отсылки. В случае конфликта настоящая заявка, в том числе любые определения в ней, будет иметь преимущественную силу.

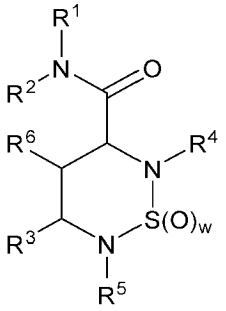
ЭКВИВАЛЕНТЫ

Хотя были обсуждены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники при рассмотрении данного описания. Полный объем изобретения должен определяться посредством отсылки к формуле изобретения вместе с полным объемом ее эквивалентов, а также к описанию вместе с такими вариантами.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции и т.д., используемые в описании и формуле изобретения, следует считать модифицируемыми во всех случаях термином "приблизительно". Таким образом, если не указано иное, числовые параметры, представленные в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными значениями, которые могут изменяться в зависимости от требуемых свойств, которые должны быть получены в соответствии с настоящим изобретением.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I:



Формула I

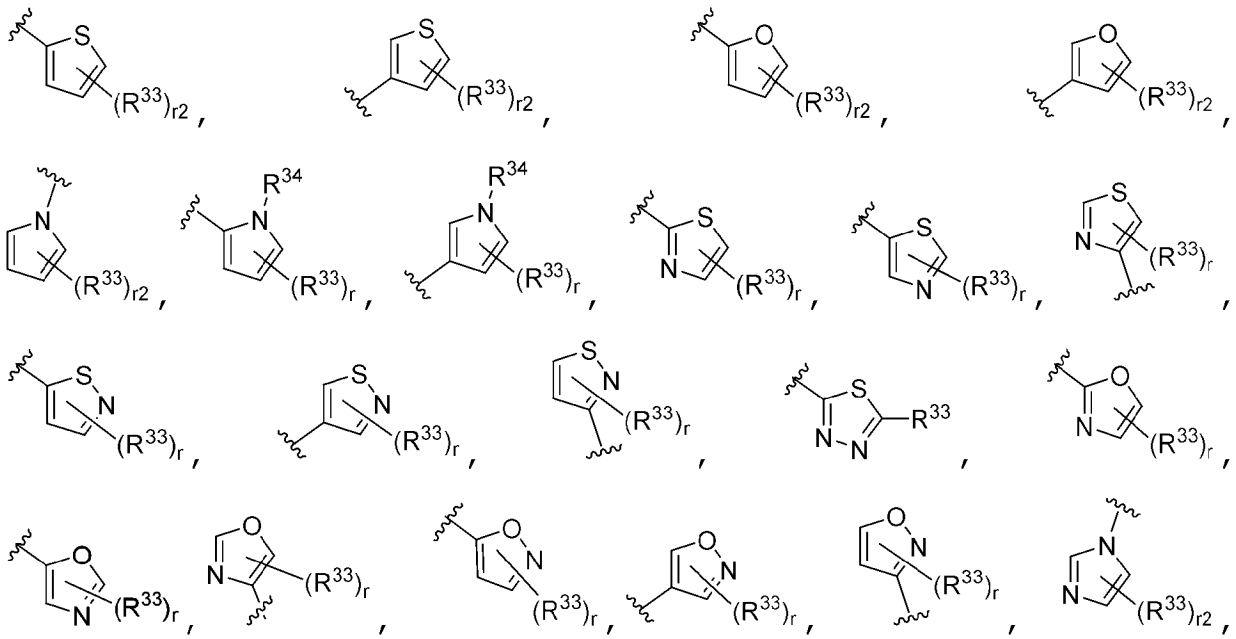
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

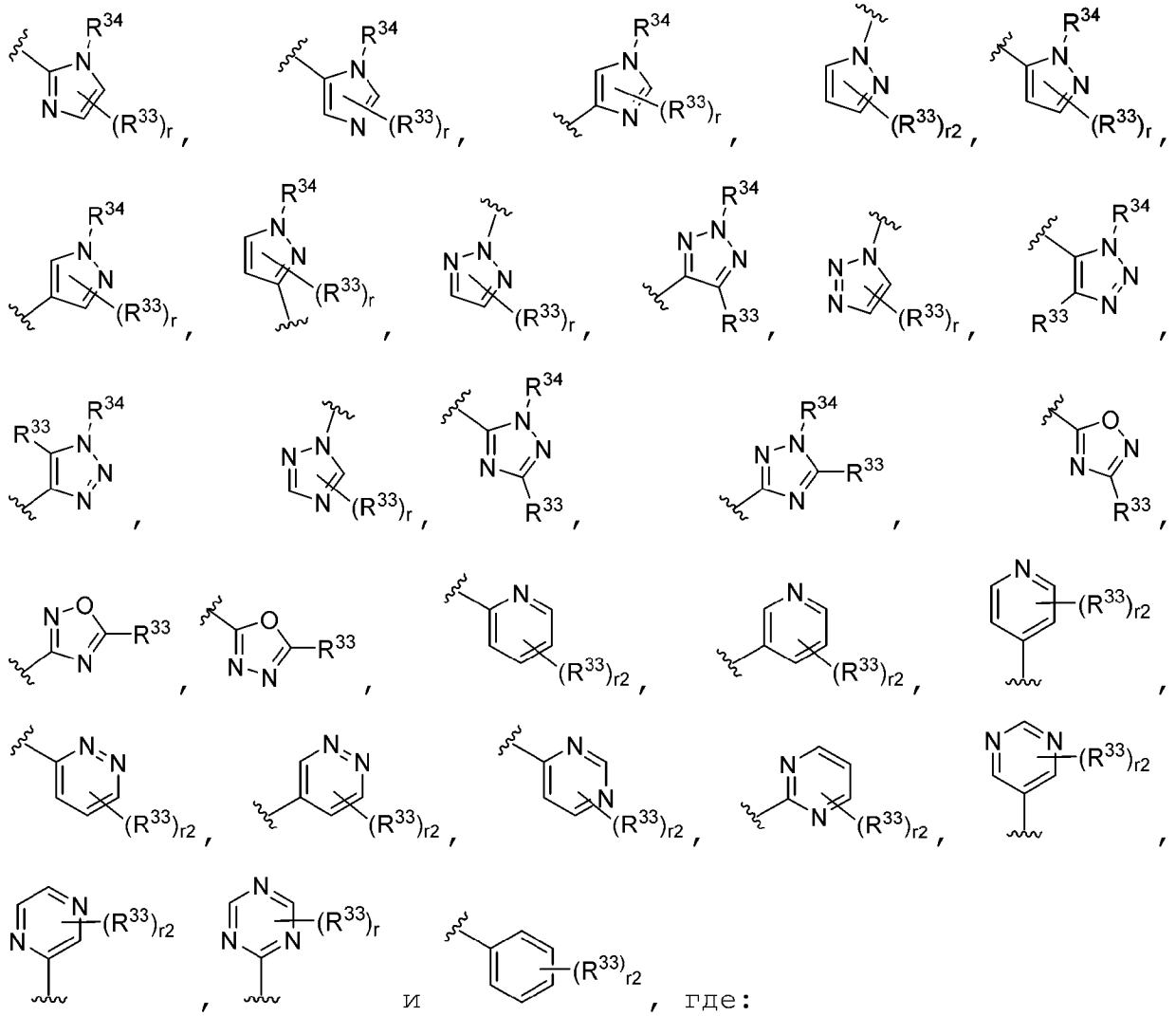
w является 2;

R^1 является фенилом или пиридилом, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1-6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1-6}$алкила;

R^2 является водородом;

R^3 выбран из группы, состоящей из:





где:

R^4 является водородом или C_{1-6}алкилом, необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, галогенC_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1-6}$алкила, формила, –C(O)OH, $–C(O)O–C_{1-6}$алкила, бензилокси, C_{1-4}алкоксифенила, пирролидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила и триазолила;

R^5 является водородом или C_{1-6}алкилом, который необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из: галогена, –OH, C_{1-6}алкокси, $–NR^aR^b$ и $R^aR^bN–C_{1-4}$алкила;

R^6 является водородом или C_{1-6}алкилом;

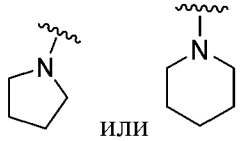
R^{33} при каждом появлении независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1-6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1-6}$алкилфенила, и 5–6–членного моноциклического гетероарила, имеющего один, два или три гетероатома, выбранных из

группы, состоящей из O, N и S, где фенил и 5–6–членный моноциклический гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена, –OH, –CN, $–NO_2$, оксо, гидразино, формила, азидо, силила, силокси, $–S(O)_q–C_{1-6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–NR^c–S(O)_t–C_{1-6}$алкила, $–S(O)_t–NR^aR^b$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, галогенC_{1-6}алкила, гидроксиC_{1-6}алкила, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкила–, C_{1-6}алкокси, галогенC_{1-6}алкокси, гидроксиC_{1-6}алкокси–, $R^aR^bN–C_{1-6}$алкокси–, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)–C_{1-6}$алкила, –C(O)OH и $–C(O)O–C_{1-6}$алкила;

R^{34} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4}алкила и гидроксиC_{1-4}алкила;

R^a и R^b независимо являются водородом или C_{1-6}алкилом; или

R^a и R^b могут быть объединены с азотом, к которому присоединены R^a и R^b, с образованием:



;

R^c является водородом или C_{1-6}алкилом;

при каждом появлении, q является 0, 1 или 2,

при каждом появлении, t является 1 или 2;

r является 0, 1 или 2;

r2 является 0, 1, 2 или 3;

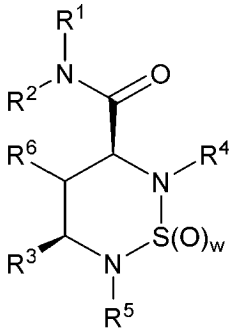
при условии, что:

когда R^3 является тиофен–2–илом или фуран–2–илом, r2 является 1, 2 или 3;

когда R^3 является пиразол–4–илом, по меньшей мере в одном случае, R^{33} не является C_{1-6}алкилом; и

когда R^3 является фенил, по меньшей мере один из R^{35}, R^{36} и R^{37} не является галогеном и C_{1-6}алкокси.

2. Соединение по п.1, где соединение Формулы I является Формулой II:



Формула II

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где 5–6–членный моноциклический гетероарил, имеющий один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из O, N и S, выбран из группы, состоящей из: фуранила, тиенила, пирролила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила,

1H–1,2,3–триазолила, 2H–1,2,3–триазолила, 1,2,4–триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1,3,5–триазинила, 1,2,4–триазинила, 1,2,3–триазинила, 1,2,4–оксадиазолила, 1,3,4–оксадиазолила, 1,2,5–оксадиазолила, 1,2,4–тиадиазолила, 1,3,4–тиадиазолила и 1,2,5–тиадиазолила.

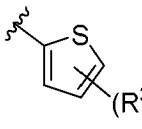
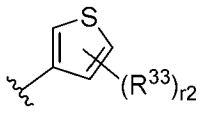
4. Соединение по п.1, 2 или 3, или его фармацевтически приемлемая соль, где r и r2 являются 1.

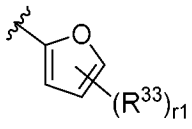
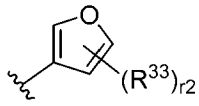
5. Соединение по любому из пп.1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 является водородом.

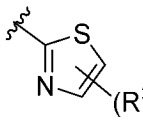
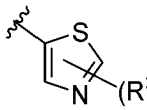
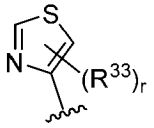
6. Соединение по любому из пп.1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 является водородом.

7. Соединение по любому из пп.1–6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 является метилом или метоксиэтилом.

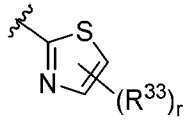
8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 является метилом.

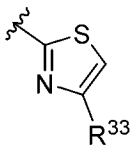
9. Соединение по любому из пп.1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 является  или  .

10. Соединение по любому из пп.1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 является  или  .

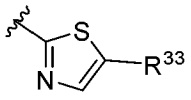
11. Соединение по любому из пп.1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 является  ,  или  .

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где r является 1.

13. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 является  .

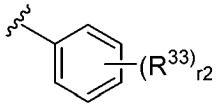
14. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 является  .

15. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 является



16. Соединение по любому из пп.9–15, где R^{33} при каждом появлении независимо выбран из группы, состоящей из: R^{33} при каждом появлении выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, гидроксиC_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, фенила, пиридила и пиримидинила, где бензил, тиенил, тиазолил, пиразолил, имидазолил, фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино.

17. Соединение по п.16, R^{33} при каждом появлении независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, R^aR^bN–C_{1-4}алкокси, бензила, тиенила, тиазолила, пиразолила, который необязательно замещен C_{1-4}алкилом, имидазолила, который необязательно замещен C_{1-4}алкилом, фенила, пиридила и пиримидинила, где фенил, пиридил и пиримидинил необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-4}алкила, галогенC_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси и C_{1-4}алкилсульфониламино–имидазолила.

18. Соединение по любому из пп.1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 является  .

19. Соединение по любому из пп.1–18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 является фенилом, необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, метила и трифторметила.

20. Согласно п.19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 является фенилом, необязательно замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br и CF_3.

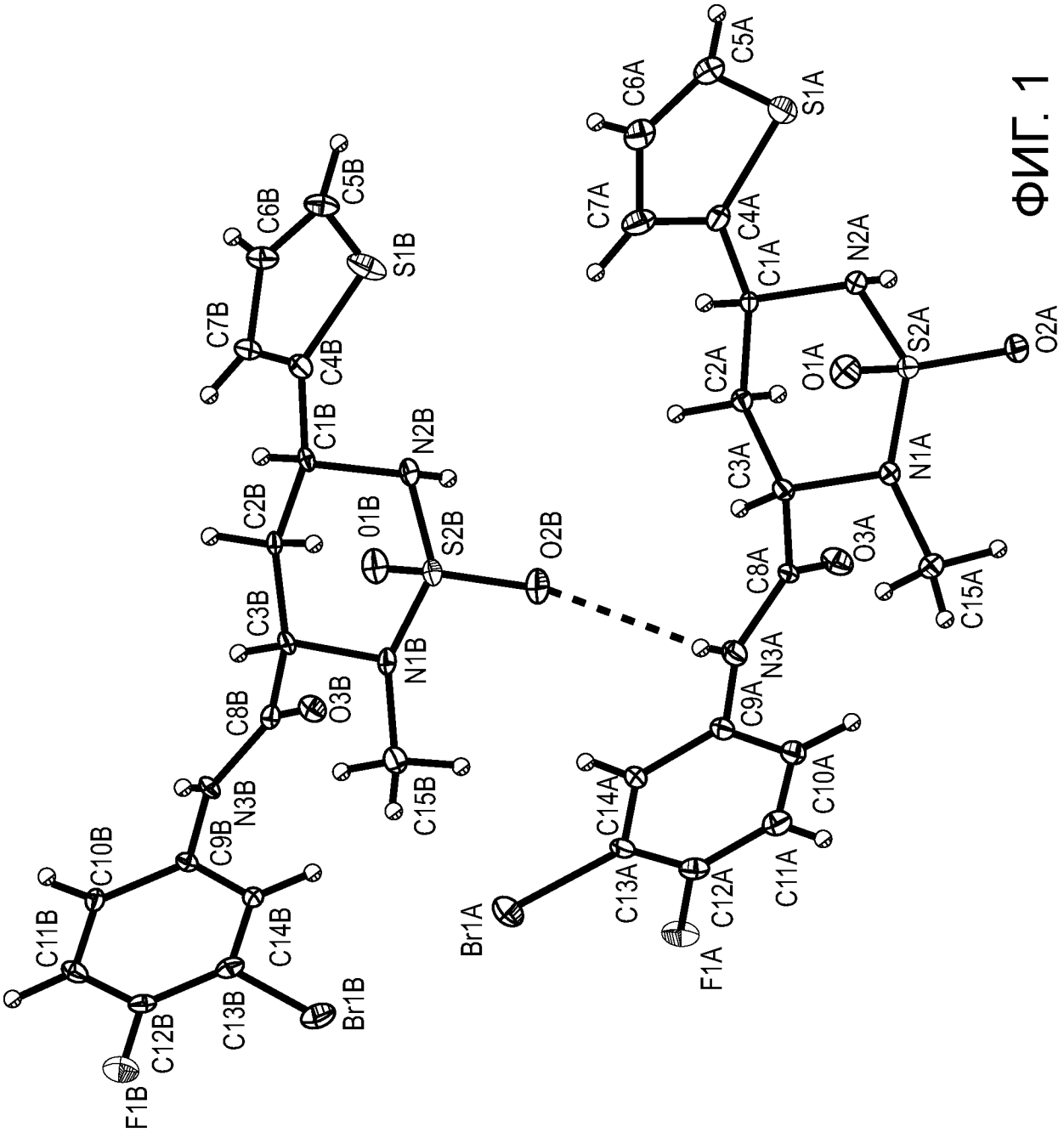
21. Соединение по п.20 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 является 3–хлор–4–фторфенилом.

22. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1–21 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

23. Способ лечения гепатита B (HBV) у пациента, включающий: введение эффективного количества соединения по любому из пп.1–21 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

24. Способ лечения гепатита B (HBV) у пациента, включающий: введение эффективного количества фармацевтической композиции по п.22 пациенту, нуждающемуся в этом.

По доверенности


C5A
C6A
S1A
C7A
C4A
C1A
N2A
C2A
O1A
S2A
O2A
C3A
N1A
C8A
O3A
C15A
N3A
C9A
C14A
C10A
C13A
C12A
C11A
Br1A
F1A
C5B
C6B
S1B
C7B
C4B
C1B
N2B
C2B
01B
S2B
O2B
C3B
N1B
C8B
O3B
C15B
N3B
C9B
C10B
C11B
C14B
C13B
C12B
Br1B
F1B

ФИГ. 1