



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.21

(21) Номер заявки
201890247

(22) Дата подачи заявки
2016.07.07

(51) Int. Cl. C07D 207/40 (2006.01)
C07D 211/88 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ДЕЗОКСИУРИДИНТРИФОСФАТАЗЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ГИДАНТОИН

(31) 740/KOL/2015

(32) 2015.07.08

(33) IN

(43) 2018.07.31

(86) PCT/IB2016/054091

(87) WO 2017/006282 2017.01.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СВ6 ТЕРАПЬЮТИКС (НАЙ)
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Спайви Марк (US), Шируд Правин С.
(IN)

(74) Представитель:
Осипов К.В., Хмара М.В., Липатова
И.И., Новоселова С.В., Дощечкина
В.В., Пантелеев А.С., Ильмер Е.Г.
(RU)

(56) WO-A1-2014107622
Ncbi: "SID 38052934" In: "SID 38052934",
5 December 2007 (2007-12-05), PUBCHEM
SUBSTANCE, XP055302701, DOI: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/38052934>, the whole document

Ncbi: "SID 130780843", PUBCHEM
SUBSTANCE, 6 December 2011 (2011-12-06),

XP055302704, Retrieved from the Internet:
URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/130780843> [retrieved on 2016-09-15] the whole document

LORA-TAMAYO M. ET AL.:
"ANTICANCEROSOS POTENCIALES I.
ANALOGOS SULFONICOS DE GLUTAMINA",
ANALES DE LA REAL SOCIEDAD ESPANOLA
DE FISICA Y QUIMICA, SERIE B: QUIMICA,
ANALES DE LA REAL SOCIEDAD ESPANOLA
DE FISICA Y QUIMICA, SERIE B: QUIMICA
(1959), 55B, 527-32 CODEN: ARSQAL; ISSN:
0034-088X MADRID, ES, vol. 62, no. 2, 1 January
1966 (1966-01-01), pages 173-186, XP001179389,
ISSN: 0034-088X page 1966; compounds 16, 17

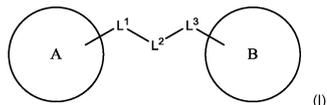
ZHOU J. ET AL.: "Solid-Phase Synthesis of
Potential Aspartic Acid Protease Inhibitors Containing
a Hydroxyethylamine Isostere", TETRAHEDRON
LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 40, no. 14,
2 April 1999 (1999-04-02), pages 2729-2732,
XP004160293, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/
S0040-4039(99)00351-2 page 2731; compound 19

WO-A1-2011078370

PATRICIA PETERLI-ROTH ET AL.:
"Syntheses of 6-Deaminosinefungin and (S)-6-
Methyl-6-deaminosinefungin", THE JOURNAL OF
ORGANIC CHEMISTRY, vol. 59, no. 15, 1 July 1994
(1994-07-01), pages 4186-4193, XP055320022, US
ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo00094a033 page
4188; compounds 25, 26

WO-A2-2009074575

(57) В изобретении представлены ингибиторы дезоксиуридинтрифосфатазы формулы (I)



а также композиция, включающая такие соединения, набор, включающий такие соединения, и способы применения указанных соединений.

Область техники

Метаболизм тимидилата необходим для производства основных строительных блоков, необходимых для репликации ДНК в делящихся клетках, и уже давно является важной терапевтической мишенью для основных противоопухолевых препаратов. Лекарственные средства, нацеленные на этот метаболический путь, такие как 5-фторурацил (5-ФУ), ингибируют фермент тимидилатсинтазу (ТС) и в настоящее время имеют важнейшее значение в стандартном лечении. Лекарственные средства, нацеленные на ТС, используются для лечения различных видов рака, включая злокачественные опухоли толстой кишки, желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, молочной железы, легких и крови (Grem, J.L., 5-Fluorouracil plus leucovorin in cancer therapy: Principals and Practice of Oncology Update Series, J. De Vita, V.T., S. Hellman and A. Rosenberg, Editors. 1988, J.B. Lippincott: Philadelphia, Pa).

Существует два класса препаратов, которые нацелены на фермент ТС: фторпиримидины и антифолаты. Фторпиримидины, 5-ФУ, S-1 и капецитабин (Xeloda®) широко применяются при лечении рака желудочно-кишечного тракта и рака молочной железы, тогда как антифолат пеметрексед (Alimta®) в настоящее время используется для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). С момента открытия 5-ФУ более пятидесяти лет назад Чарльзом Хейдельбергером (Charles Heidelberger) фторпиримидины остаются одним из наиболее распространенных и эффективных противораковых препаратов, используемых во всем мире. В связи с этим существует множество клинических опытов и понимание механизма действия этих средств.

Ингибитор ТС 5-фторурацил (5-ФУ) остается основой многих схем лечения первой и второй линий при лечении рака толстой кишки. Монотерапии, включающие оксалиплатин, иринотекан, эрбитукс и авастин, демонстрируют снижение активности рака толстой кишки по сравнению с 5-ФУ. Помимо рака толстой кишки, ингибирующие ТС лекарственные средства показали свою эффективность при лечении ряда других твердых типов опухолей. Стандартное лечение в настоящее время включает 5-ФУ в качестве основного лекарственного средства в сочетании с оксалиплатином или иринотеканом или другим агентом.

Дезоксиуридинтрифосфатаза (дУТФаза) представляет собой универсальный фермент, необходимый для жизнеспособности как прокариотических, так и эукариотических организмов; как основной регулятор пула дезоксиуридинтрифосфата (дУТФ), экспрессия дУТФазы может оказать глубокое влияние на эффективность химиотерапевтических средств, которые ингибируют биосинтез тимидилата. Как правило, дУТФаза опосредует защитную роль, ограничивая расширение пулов дУТФ и противодействуя цитотоксическому эффекту ошибочного включения урацила. В соответствии с этой моделью повышенный уровень дУТФазы может препятствовать накоплению дУТФ, индуцированному ингибитором ТС, и вызывать лекарственную устойчивость. Было показано, что сверхэкспрессия дУТФазы приводит к значительному уменьшению накопления дУТФ и повышению резистентности к лекарственной терапии, по сравнению с контролем.

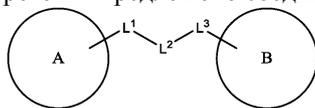
Химиотерапевтические агенты, которые нацелены на de novo метаболизм тимидилата, имеют решающее значение для лечения множества твердых опухолей, однако клиническая эффективность часто ухудшается ввиду лекарственной устойчивости. Поскольку устойчивость к этим агентам является распространенным явлением, важно выявлять и использовать новые детерминанты чувствительности к лекарственным средствам в рамках этого метаболического пути с доказанной терапевтической пользой. Как раскрыто Ладнером (Ladner) и соавт. в патентной публикации США № US 2011/0212467, фермент дУТФаза и путь ошибочного включения урацил-ДНК могут играть решающую роль как связующее звено, обуславливающее цитотоксичность по отношению к нацеленным на ТС химиотерапевтическим средствам.

Например, почти половине пациентов, больных раком, не приносит пользу терапия, основанная на 5-ФУ, ввиду врожденной или приобретенной лекарственной резистентности. В связи с этим существует острая необходимость в решении фундаментальной проблемы, связанной с лекарственной резистентностью, и разработке новых терапевтических стратегий для улучшения результатов лечения пациентов. Настоящее изобретение удовлетворяет данную потребность, а также обеспечивает связанные с этим преимущества.

Сущность изобретения

В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены соединения, композиции и способы, которые ингибируют дУТФазу. В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены соединения, композиции и способы лечения рака, уничтожения раковых клеток и/или замедления роста раковых клеток.

Одним аспектом настоящего изобретения предложено соединение формулы (I)

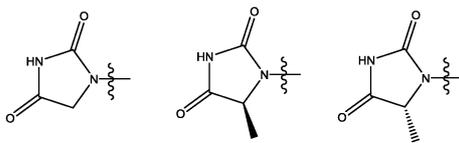


(I)

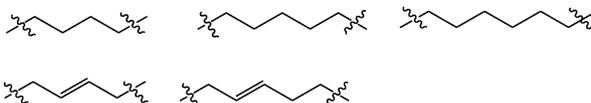
или его фармацевтически приемлемая соль,

где

A представляет собой



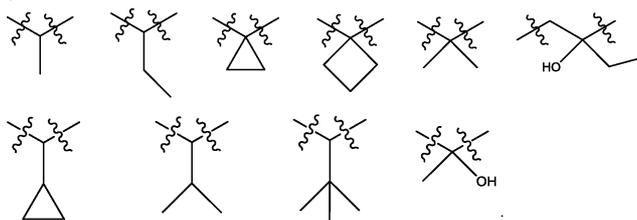
L¹ представляет собой



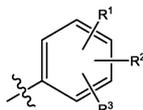
L² представляет собой группу -SO₂NR⁵⁰-, в которой сера присоединена к L¹;

R⁵⁰ представляет собой водород;

L³ представляет собой



B представляет собой



где

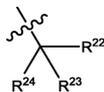
R¹ представляет собой H;

R² представляет собой F или H;

R³ представляет собой H или -OR²⁰;

R²⁰ представляет собой H, (CH₂)_w-R²¹ или C₁-C₆-алкил;

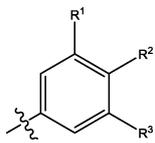
R²¹ представляет собой C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₁₀-алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя гидрокси, или фтор, или



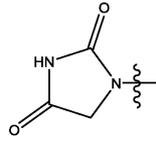
где каждый R²²-R²⁴ независимо представляет собой гидрокси или C₁-C₃-алкил; и w представляет собой 1 или 2.

Если используется, термин "пролекарство" относится к соединению, которое после введения метаболизируется или иным образом превращается в биологически активное или более активное соединение (или лекарственное вещество) в отношении по меньшей мере одного свойства. Пролекарство, по сравнению с лекарственным средством, химически модифицировано таким образом, чтобы сделать его менее активным или неактивным, по сравнению с лекарственным веществом, но химическую модификацию проводят таким образом, что соответствующее лекарственное вещество образуется в ходе метаболических или других биологических процессов после введения пролекарства. Пролекарство, по сравнению с активным лекарственным веществом, может иметь измененные метаболическую стабильность или транспортные характеристики, меньшее количество побочных эффектов или более низкую токсичность или улучшенный вкус (см., например, следующий источник: Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pp. 388-392, включенный в настоящее описание посредством ссылки). Пролекарство можно синтезировать при помощи реагентов, отличающихся от соответствующего лекарственного вещества. Примеры пролекарств и способов их получения также представлены в опубликованной патентной заявке США № 20160024127, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

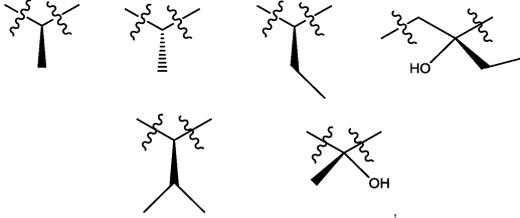
В некоторых воплощениях B представляет собой



A представляет собой

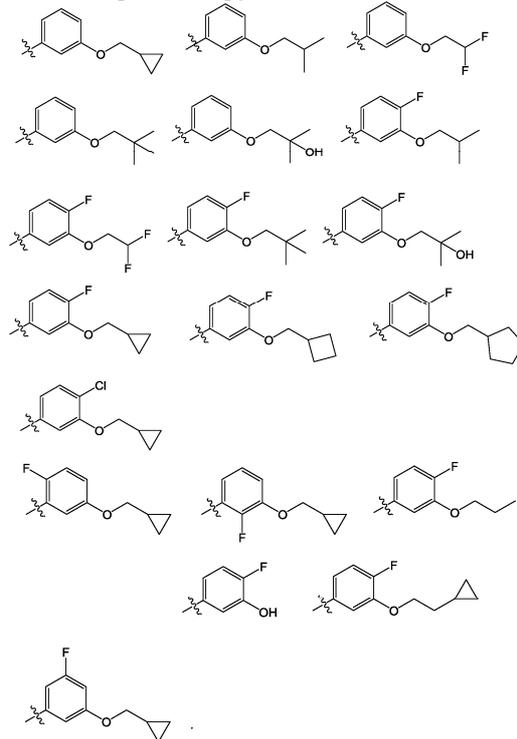


L^3 выбирают из группы, состоящей из

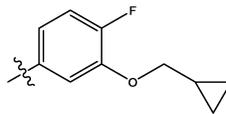


где левая сторона указанных фрагментов присоединена к L^2 .

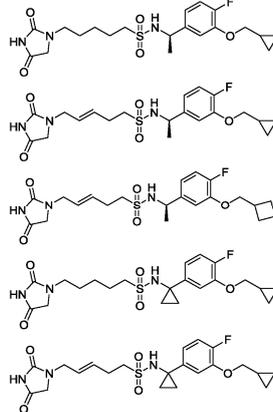
В некоторых воплощениях В выбирают из группы, состоящей из

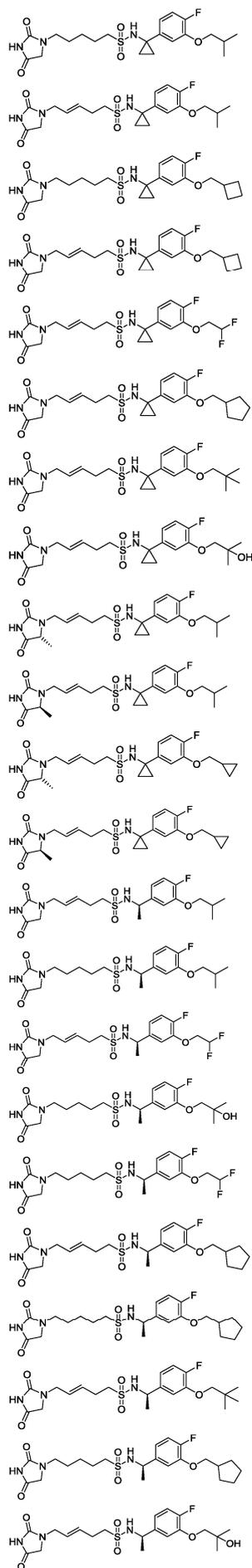


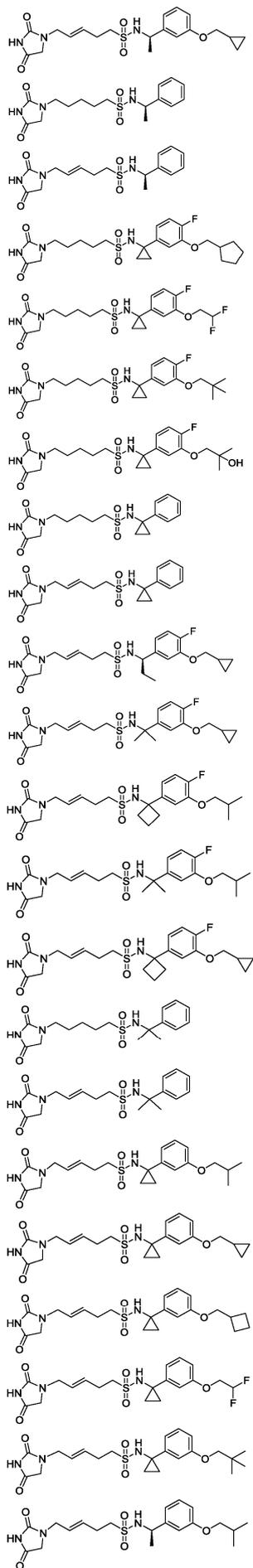
В некоторых воплощениях В представляет собой

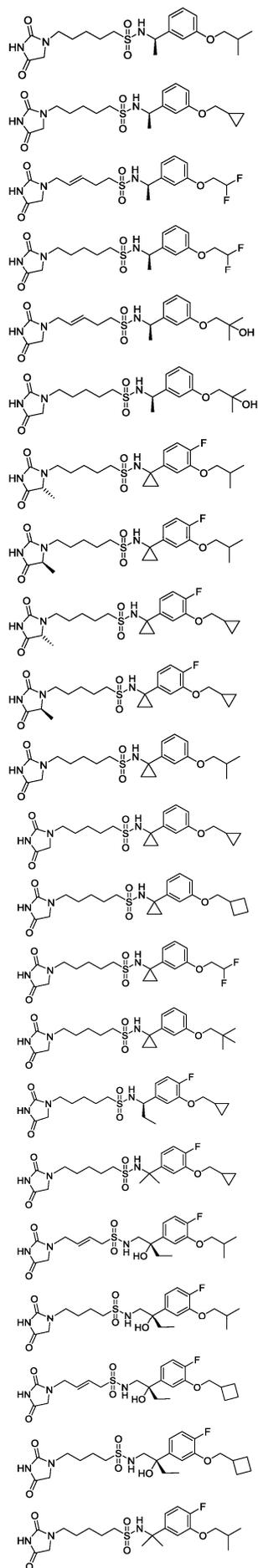


В еще одном аспекте изобретения предложены конкретные соединения, выбранные из

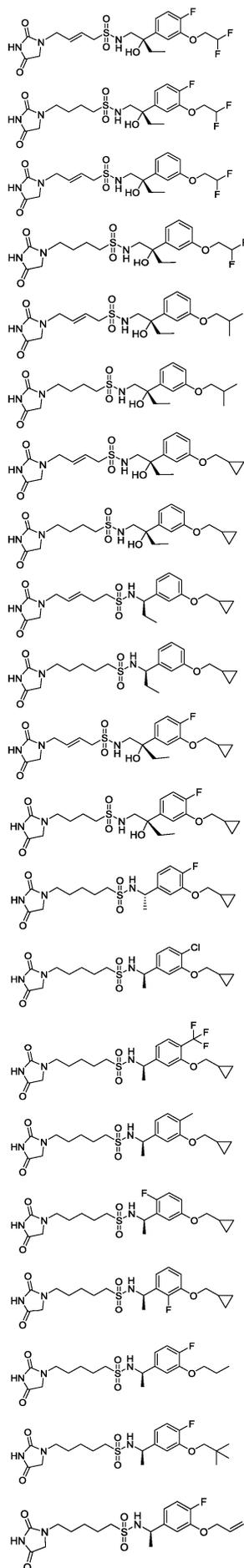




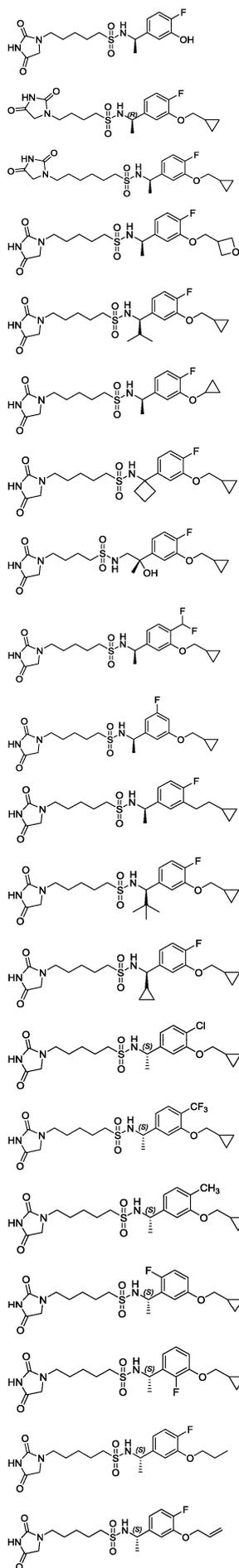


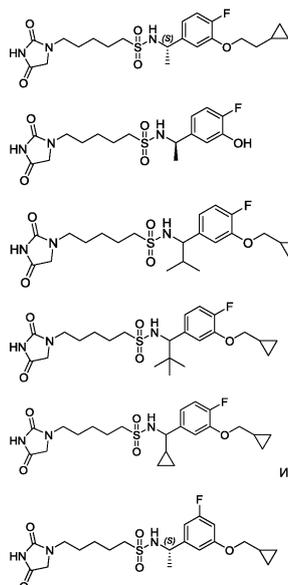


037990



037990





В еще одном воплощении изобретения предложена композиция, ингибирующая дезоксиуридинтрифосфатазу (дУТФазу), включающая эффективное количество соединения по изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

В еще одном воплощении изобретения предложен способ ингибирования дУТФазы, включающий введение в контакт дУТФазы с терапевтически эффективным количеством соединения по изобретению.

В еще одном воплощении изобретения предложен способ повышения эффективности терапии, направленной на дУТФазу, включающий введение в контакт дУТФазы с терапевтически эффективным количеством соединения по изобретению.

В еще одном воплощении изобретения предложен способ устранения резистентности к терапии, направленной на дУТФазу, включающий введение в контакт дУТФазы с терапевтически эффективным количеством соединения по изобретению.

В еще одном воплощении изобретения предложен способ лечения заболевания, лечению которого препятствует экспрессия или сверхэкспрессия дУТФазы, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

В еще одном воплощении изобретения предложен способ ингибирования роста раковой клетки, включающий введение в контакт клетки с терапевтически эффективным количеством соединения по изобретению и терапевтически эффективным количеством направленного на дУТФазу терапевтического средства, за счет чего происходит ингибирование роста раковой клетки. В частном воплощении раковую клетку выбирают из раковой клетки толстой кишки, колоректальной раковой клетки, раковой клетки желудочно-кишечного тракта, раковой клетки головы и шеи, раковой клетки молочной железы, раковой клетки легкого или раковой клетки крови.

В еще одном воплощении изобретения предложен способ лечения заболевания у пациента, лечению которого препятствует экспрессия или сверхэкспрессия дУТФазы, включающий:

- а) скрининг образца клетки или ткани пациента;
- б) определение уровня экспрессии дУТФазы в образце;
- в) введение пациенту, в образце которого показана сверхэкспрессия дУТФазы, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

В частном воплощении указанное заболевание представляет собой рак. В частном воплощении раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из рака толстой кишки, колоректального рака, рака желудочно-кишечного тракта, рака пищевода, рака головы и шеи, рака молочной железы, рака легких, рака желудка, рака печени, рака желчного пузыря или рака поджелудочной железы или лейкемии.

В еще одном воплощении изобретения предложен набор, включающий соединение по изобретению, а также инструкцию по применению для способа диагностики или лечения.

Подробное описание изобретения

Определения.

Во всем тексте настоящего документа различные публикации, патенты и опубликованные патентные спецификации включены в его содержание посредством идентифицирующих ссылок. Содержание этих публикаций, патентов и опубликованных патентных спецификаций полностью включены в настоящее описание посредством ссылки с целью более полного описания области техники, к которой относится настоящее изобретение.

В практическом осуществлении способа по настоящему изобретению используются, если не указано иное, обычные методы органической химии, фармакологии, иммунологии, молекулярной биологии,

микробиологии, клеточной биологии и рекомбинантной ДНК, которые находятся в компетенции специалистов в данной области техники (см., например: Sambrook, Fritsch and Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd edition (1989); *Current Protocols In Molecular Biology* (F.M. Ausubel, et al. eds., (1987)); серия "Methods in Enzymology" (Academic Press, Inc.): PCR 2: A Practical Approach (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds.) (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1987)).

Используемые в описании и формуле изобретения формы единственного числа включают также и ссылку на формы множественного числа, если контекст однозначно не подразумевает иное. Например, термин "клетка" включает в себя множество клеток и в том числе их смеси.

Используемый здесь термин "включающий" означает, что указанные соединения, фармацевтические композиции и способы включают перечисленные элементы, но не исключают другие. Термин "состоящий, по существу, из" при его использовании для определения соединений, фармацевтических композиций и способов означает исключение других элементов, имеющих для этой комбинации существенное значение любого рода. Таким образом, фармацевтическая композиция, состоящая, по существу, из элементов, определенных в настоящем документе, не будет исключать следовые примеси, например, образовавшиеся вследствие осуществления способа выделения и очистки, а также фармацевтически приемлемые вещества-носители, консерванты и т.п. Термин "состоящий из" означает исключение других ингредиентов, содержащихся в количествах больших, чем примесные элементы. Воплощения изобретения, определенные каждым из этих переходных терминов, находятся в пределах объема настоящей технологии.

Все числовые обозначения, например pH, температура, время, концентрация и молекулярный вес, в том числе диапазоны, являются приближенными значениями, которые могут варьироваться в обе стороны с шагом 1, 5 или 10%. Следует понимать, хотя это и не всегда четко указано, что всем численным обозначениям предшествует термин "около". Также следует понимать, хотя это не всегда четко указано, что описанные здесь реагенты приводятся для примера, и что в данной области техники известны их эквиваленты.

Термин "алкил" относится к одновалентным насыщенным алифатическим углеводородным группам, включающим от 1 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Данный термин включает, например, линейные и разветвленные углеводородные группы, такие как метил (CH_3 -), этил (CH_3CH_2 -), н-пропил ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), изопропил ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), н-бутил ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), изобутил ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ -), втор-бутил ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}$ -), трет-бутил ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), н-пентил ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -) и неопентил ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$ -).

Термин "животное, субъект или пациент, подлежащие диагностике или лечению" обозначает животное, например млекопитающее или человека, овцу, корову, кошку, собаку, лошадь, обезьяну и т.д. Нечеловекоподобное животное-субъект, подлежащий диагностике или лечению, включают, например, обезьян, мышевидных, например крыс, мышей, собак, зайцев, домашний скот, спортивных и домашних животных.

Термин "циклоалкил" означает циклические алкильные группы, состоящие из 3-10 атомов углерода, включающие одно или несколько циклических колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Конденсированное кольцо может представлять собой арильное кольцо при условии, что неарильная часть присоединена к остальной молекуле. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают, например, адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклооктил.

Термин "циклоалкенил" обозначает неароматические циклические алкильные группы, состоящие из 3-10 атомов углерода, включающие одно или несколько циклических колец и включающие по меньшей мере один участок ненасыщенности $>\text{C}=\text{C}<$ в кольце, предпочтительно от 1 до 2 участков ненасыщенности $>\text{C}=\text{C}<$ в кольце.

Термин "циклопропановая группа" обозначает



Термин "циклобутановая группа" обозначает



Термин "галоген" или "атом галогена" обозначает атом фтора, хлора, брома или йода.

Термин "гидроксил" или "гидроксильная группа" обозначает группу -ОН.

Если не указано иное, номенклатура тех заместителей, которые явным образом не определены в настоящем документе, составляется как название концевой части функциональной группы, за которым следуют названия примвикающих функциональных групп в направлении точки присоединения. Например, заместитель "алкоксикарбонилалкил" обозначает группу (алокси)-C(O)-(алкил)-.

Следует понимать, что во всех определенных выше замещенных группах полимеры, составленные путем определения заместителей, включающих дополнительные заместители, представляющие собой эти

же самые группы (например, замещенный арил, содержащий в качестве заместителя замещенную арильную группу, которая, в свою очередь, замещена замещенной арильной группой и т.д.), не претендуют на включение в настоящий документ. В этих случаях максимальное число таких заместителей равно трем. То есть на каждое из указанных выше определений наложено ограничение, состоящее в том, что, например, замещенные арильные группы ограничиваются группой - замещенный арил-(замещенный арил)-замещенный арил.

Следует понимать, что вышеуказанные определения не претендуют на то, чтобы включать недопустимые схемы замещения (например, метил, замещенный пятью атомами фтора). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны специалистам в данной области техники.

Используемый здесь термин "стереохимически чистый" обозначает соединение, которое содержит 80% или несколько по весу указанного стереоизомера и 20% или менее по весу других стереоизомеров. Еще в одном воплощении соединение формулы (I), (II) или (III) имеет 90% или несколько по весу указанного стереоизомера и 10% или менее по весу других стереоизомеров. И еще в одном воплощении соединение формулы (I), (II) или (III) содержит 95% или несколько по весу указанного стереоизомера и 5% или менее по весу других стереоизомеров. Еще в одном воплощении соединение формулы (I), (II) или (III) включает 97% или более по весу указанного стереоизомера и 3% или менее по весу других стереоизомеров.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям химического соединения, которые пригодны для фармацевтического применения и получены с участием различных органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области техники, и включают, если соединение содержит кислотную функциональность, исключительно в качестве примера: натрий, калий, кальций, магний, аммоний и тетраалкиламмоний; и если молекула содержит основную функциональность, соли органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат и оксалат (для обсуждения фармацевтических солей, их выбора, получения и применения см.: Stahl and Wermuth, eds., "Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts", 2002), Verlag Helvetica Chimica Acta, Цюрих, Швейцария).

Обычно фармацевтически приемлемыми солями являются такие соли, которые, по существу, сохраняют одну или несколько желаемых фармакологических активностей исходного соединения и которые пригодны для введения *in vivo*. Фармацевтически приемлемые соли включают соли добавления кислоты, образованные при участии неорганических или органических кислот. Неорганические кислоты, подходящие для образования фармацевтически приемлемых солей добавления кислоты, включают, в качестве примера, но не ограничения, галогеноводородные кислоты (например, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота и т.д.), серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, подходящие для образования фармацевтически приемлемых солей добавления кислоты, включают в качестве примера, без ограничения, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гексановую кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, пальмитиновую кислоту, бензойную кислоту, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойную кислоту, коричневую кислоту, миндальную кислоту, алкилсульфоновые кислоты (например, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 1,2-этан-дисульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту и т.д.), арилсульфоновые кислоты (например, бензолсульфоновую кислоту, 4-хлорбензолсульфоновую кислоту, 2-нафталин-сульфоновую кислоту, 4-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту и т.д.), глутаминовую кислоту, гидроксинафтоиную кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, муконовую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли также включают соли, образованные замещением кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, либо ионом металла (например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия), либо ионом аммония (например, ионом аммония, полученным из органического основания, такого как этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, морфолин, пиперидин, диметиламин, диэтиламин, триэтиламин и аммиак).

Термин "эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для получения полезных или желаемых результатов. Эффективное количество можно вводить за один или несколько введений, нанесений или дозировок. Такой способ доставки зависит от ряда переменных, включая период времени, в течение которого предполагается использовать отдельную единицу дозирования, биодоступность терапевтического агента, путь введения и т.д. Однако следует понимать, что конкретные уровни дозы терапевтических агентов, раскрытых в настоящем документе, для любого конкретного субъекта, зависят от множества факторов, включая активность используемого конкретного соединения, биодоступность соединения, способ введения, возраст животного и вес его тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания животного, время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарств и тяжесть конкретного расстройства, подлежащего лечению, а также лекарственную форму. В общем случае пациенту предпочтительно вводить такое количество соединения, которое эффективно для достижения уровня в

сыворотке крови, соизмеримого с концентрациями, которые оказались эффективными *in vivo*. Эти соображения, а также эффективные лекарственные формы и способы введения препаратов хорошо известны в данной области техники и описаны в стандартных справочниках.

Термин "терапевтически эффективное количество" лекарственного средства или агента относится к такому количеству лекарственного средства или агента, которое является достаточным для достижения фармакологического действия, такого как ингибирование дУТФазы; или, иначе, представляет собой количество лекарственного средства или агента, которое при введении пациенту с указанным расстройством или заболеванием является достаточным для достижения предполагаемого эффекта, например лечения, облегчения, улучшения, ослабления или устранения одного или нескольких проявлений указанного заболевания или нарушения у пациента. Терапевтический эффект не обязательно возникает при введении одной дозы и может возникать только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество можно вводить за один или несколько приемов.

Используемый здесь термин "терапия" или "лечение" заболевания у пациента относится к (1) предотвращению возникновения симптомов или заболевания у животного, которое предрасположено или еще не проявляет симптомов заболевания; (2) ингибированию заболевания или остановке его развития или (3) улучшению или достижению регрессии заболевания или симптомов заболевания. Как известно в данной области техники, "лечение" представляет собой подход для получения предпочтительных или желаемых результатов, включая клинические результаты. В целях данной технологии предпочтительные или желаемые результаты могут включать, без ограничения, один или несколько из следующих: облегчение или улучшение одного или более симптомов, уменьшение степени тяжести патологического состояния (включая заболевание), стабилизированное (то есть не ухудшающееся) патологическое состояние (включая заболевание), задержка или замедление развития патологического состояния (включая заболевание), прогресс, улучшение или временное облегчение патологического состояния (включая заболевание), перелом в течении заболевания и ремиссия (как частичная, так и полная), как выявляемые, так и не выявляемые.

Термин "дУТФаза" обозначает любое из следующих понятий, которые считаются синонимами: "дезоксигидрофосфат нуклеотидогидролаза", "дезоксигидрофосфат пиродифосфатаза", "дУТФ нуклеотидогидролаза", "дУТФ пиродифосфатаза" и другая эквивалентная номенклатура для фермента дезоксиридинтрифосфатазы. В одном аспекте дУТФаза предполагает две формы: DUT-N и DUT-M. В других аспектах это только DUT-N или, в ином случае, только DUT-M. Аминокислотная и кодирующая последовательности для дУТФазы известны в данной области техники и раскрыты в патенте США № 5962246. Способы экспрессирования и скрининга уровня экспрессии этого фермента раскрыты в патенте США № 5962246, а также в следующем источнике: Ладнер (Ladner) и др., патентная публикация США № 2011/0212467A1.

Термин "DUT-N" обозначает ядерную форму дУТФазы.

Термин "DUT-M" обозначает митохондриальную или цитоплазматическую форму дУТФазы.

Под термином "направленная на дУТФазу терапия" подразумеваются терапевтические средства, нацеленные на метаболический путь фермента дУТФазы, например, в случае рака, такие как направленные на ТС препараты и фторпиримидины (такие как 5-ФУ), пеметрексед (Alimta®), капецитабин (Xeloda®), S-1 и антифолаты (такие как метотрексат) и их химические эквиваленты. Неограничивающие примеры включают 5-фторурацил (5-ФУ), направленные на ТС препараты и адьювантные препараты на основе 5-ФУ. Комбинированная терапия может включать любое вмешательство, которое изменяет пулы нуклеотидов и/или сенсibiliзирует иммунные клетки или вирусы к ингибитору дУТФазы, что хорошо известно специалистам в данной области техники. Например, при ревматоидном артрите можно применять комбинацию с ингибитором дигидрофолатредуктазы (DHFR), таким как метотрексат.

5-Фторурацил (5-ФУ) относится к семейству терапевтических препаратов, называемых антимаболитами на основе пиримидина. Это аналог пиримидина, который превращается в различные цитотоксические метаболиты, которые затем включаются в ДНК и РНК, тем самым вызывая остановку клеточного цикла и апоптоз. Его химическими эквивалентами являются аналоги пиримидина, которые приводят к нарушению репликации ДНК. Химические эквиваленты ингибируют прогрессию клеточного цикла в S-фазе, что приводит к нарушению клеточного цикла и, следовательно, к апоптозу. Эквиваленты 5-ФУ включают пролекарства, аналоги и их производные, такие как 5'-дезоксигидрофторидин (деоксифлуоридин), 1-тетрагидрофуранил-5-фторурацил (фторафур), капецитабин (Xeloda®), S-1 (MBMS-247616, состоящий из тегафура и двух модуляторов, 5-хлор-2,4-дигидрокси-2-пиридина и оксоната калия), ралитрексед (томудекс), нотатрексед (Thymitaq, AG337), LY231514 и ZD9331, как описано, например, в литературе (Paramicheal (1999), The Oncologist 4: 478-487).

Термин "адьювантная терапия на основе 5-фторурацила" относится к лечению монопрепаратом 5-ФУ или, в ином случае, к комбинации 5-ФУ с другими методами лечения, которые включают, без ограничения, облучение, метил-CCNU, лейковорин, оксалиплатин, иринотексин, митомицин, цитарабин, левamisол. Конкретные схемы адьювантной терапии известны в данной области техники как FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, MOF (семустин (метил-CCNU), винкризин (Oncovin®) и 5-ФУ). С обзором этих

видов терапии можно ознакомиться в следующем источнике: Beaven and Goldberg) (2006), *Oncology*, 20(5): 461-470. Их примером является эффективное количество 5-ФУ и лейковорина. Можно добавлять и другие химиотерапевтические средства, например оксалиплатин или иринотекан.

Капецитабин является пролекарством (5-ФУ), который превращается в его активную форму под действием опухолеспецифического фермента пиримидиннуклеозидфосфорилазы (PupPase) по пути трех ферментативных стадий и двух промежуточных метаболитов, 5'-дезоксид-5-фторцитидина (5'-DFCR) и 5''-дезоксид-5-фторуридина (5''-DFUR). Капецитабин поставляется на рынок компанией Roche под торговым названием Xeloda®.

Лейковорин (фолиновая кислота) является адьювантом, используемым при терапии рака. Он применяется в синергетической комбинации с 5-ФУ для повышения эффективности этого химиотерапевтического средства. Не ограничиваясь теорией, считают, что добавление лейковорина повышает эффективность 5-ФУ за счет ингибирования тимидилатсинтазы. Он использовался в качестве антидота для защиты нормальных клеток от высоких доз противоопухолевого средства - метотрексата и для увеличения противоопухолевого действия фторурацила (5-ФУ) и тегафурацила. Он также известен как цитроворум-фактор и Wellcovorin. Это соединение имеет химическое название L-глутаминовая кислота N[4[[[(2-амино-5-формил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-4-оксо-6-птеридинил)метил]амино]бензоил], кальциевая соль (1:1).

Оксалиплатин (Элоксатин) представляет собой химиотерапевтическое средство на основе платины того же семейства, что цисплатин и карбоплатин. Обычно его вводят в комбинации с фторурацилом и лейковорином в комбинированной терапии, известной как FOLFOX, для лечения колоректального рака. По сравнению с цисплатином две аминогруппы замещены циклогексилдиамином для улучшения противоопухолевой активности. Лиганды хлора замещены оксалатным бидентатным лигандом, полученным из щавелевой кислоты, для улучшения растворимости в воде. Эквиваленты оксалиплатина известны в данной области техники и включают, без ограничения, цисплатин, карбоплатин, ароплатин, лобаплатин, недаплатин и JM-216 (см. следующие источники: McKeage et al. (1997) *J. Clin. Oncol.* 201:1232-1237 и в общем случае: *Chemotherapy for Gynecological Neoplasm, Curr. Therapy and Novel Approaches* (в серии: *Basic and Clinical Oncology*, Angioli et al. Eds., 2004)).

"FOLFOX" является аббревиатурой для типа комбинированной терапии, которая применяется для лечения рака. Эта терапия включает 5-ФУ, оксалиплатин и лейковорин. "FOLFIRI" является аббревиатурой для типа комбинированной терапии, которая применяется для лечения рака и включает или, иначе, состоит, по существу, из или же, помимо прочего, состоит из 5-ФУ, лейковорина и иринотекана. Информация об этих методах лечения доступна на сайте Национального института рака США (cancer.gov), последнее посещение которого было 16 января 2008 г.

Иринотекан (СРТ-11) продается под торговым наименованием Camptosar. Это полусинтетический аналог алкалоидного камптотецина, который активируется гидролизом до SN-38 и нацелен на топоизомеразу I. Его химическими эквивалентами являются вещества, которые ингибируют взаимодействие топоизомеразы I и ДНК с образованием каталитически активного комплекса топоизомеразы I и ДНК. Химические эквиваленты ингибируют прогрессию клеточного цикла в фазе G2-M, что приводит к нарушению клеточной пролиферации.

Термин "адьювантная" терапия относится к осуществлению терапии или химиотерапевтической схемы для пациента после удаления опухоли хирургическим путем. Адьювантная терапия обычно назначается для сведения к минимуму или предотвращения возможного рецидива рака. В ином случае "неадьювантная" терапия относится к проведению терапии или химиотерапевтической схемы перед операцией, как правило, в целях сокращения опухоли перед хирургической процедурой, для минимизации объема ткани, который будет удален во время процедуры.

Фраза "первая линия", или "вторая линия", или "третья линия" и т.д. обозначает порядок лечения, которое получает пациент. Терапевтические схемы первой линии представляют собой лечение, которое проводят в первую очередь, тогда как терапию второй или третьей линии проводят после терапии первой линии или после терапии второй линии соответственно. Национальный институт рака определяет терапию первой линии следующим образом: "первичное лечение заболевания или состояния. У больных раком пациентов первичное лечение может представлять собой хирургию, химиотерапию, лучевую терапию или комбинацию этих методов лечения. Первая линия терапии также понимается специалистами в данной области техники как первичная терапия и первичное лечение" (см. сайт Национального института рака: www.cancer.gov, последнее посещение 1 мая 2008 года). Обычно пациенту назначают последующий курс химиотерапии, в случае если пациент не показал положительный клинический или субклинический ответ на терапию первой линии или если терапия первой линии была прекращена.

Используемый здесь термин "антифолат" обозначает лекарственный препарат или биопрепарат, который ухудшает функцию фолиевых кислот, например агент-антиметаболит, который ингибирует использование метаболита, то есть иное химическое вещество, которое является частью нормального метаболизма. При лечении рака антиметаболиты препятствуют продукции ДНК и, таким образом, делению клеток и росту опухоли. Неограничивающимися примерами этих агентов являются ингибиторы дигидрофолатредуктазы, такие как метотрексат, аминоптерин и пеметрексед; ингибиторы тимидилатсинтазы,

такие как ралтитрексед или пеметрексед; пуриновый агент, то есть ингибитор аденозиндезаминазы, такой как пентастотин, тиопурин, такой как тиогуанин и меркаптопурин, ингибитор галогенированно-го/рибонуклеотидредуктазы, такой как кладрибин, клофарабин, флударабин или гуанин/гуанозин: тиопурин, такой как тиогуанин; или на основе пиримидина, т.е. цитозин/цитидин: гипометилирующий агент, такой как азацитидин и децитабин, ингибитор ДНК-полимеразы, такой как цитарабин, ингибитор рибонуклеотидредуктазы, такой как гемцитабин, или тимин/тимидин: ингибитор тимидилатсинтазы, такой как фторурацил (5-ФУ).

В одном аспекте термин "химический эквивалент" обозначает способность химического вещества избирательно взаимодействовать со своим целевым белком, ДНК, РНК или их фрагментом, по результатам измерения по инактивации целевого белка, включению химического вещества в ДНК или РНК или другими подходящими способами. Химические эквиваленты включают, без ограничения, такие агенты, которые имеют идентичную или сходную биологическую активность, и включают, без ограничения, фармацевтически приемлемую соль или их смеси, которые взаимодействуют с и/или инактивируют тот же целевой белок, ДНК или РНК, что и вещество сравнения.

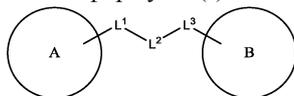
Термины "олигонуклеотид" или "полинуклеотид" или его "часть" или "сегмент" относятся к фрагменту из полинуклеотидных остатков, который достаточно длинный, чтобы использовать его в ПЦР или различных процедурах гибридизации для идентификации или амплификации идентичных или сходных частей молекул мРНК или ДНК. Полинуклеотидные композиции по настоящему изобретению включают РНК, кДНК, геномную ДНК, синтетические формы и смешанные полимеры, как смысловые, так и анти-смысловые нити, и могут быть химически или биохимически модифицированы или могут содержать неприродные или дериватизированные нуклеотидные основания, что хорошо известно квалифицированному специалисту в данной области техники. Такие модификации включают, например, метки, метилирование, замену одного или несколько природных нуклеотидов их аналогами, интернуклеотидные модификации, такие как незаряженные связи (например, метилфосфонаты, фосфорхотриэфиры, фосфоамидаты, карбаматы и т.д.), заряженные связи (например, фосфоротиоаты, фосфородитиоаты и т.д.), боковые фрагменты (например, полипептиды), интеркаляторы (например, акридин, псорален и т.д.), хелаторы, алкилаторы и модифицированные связи (например, альфа-аномерные нуклеиновые кислоты и т.д.). Сюда также относятся синтетические молекулы, которые имитируют полинуклеотиды в их способности связываться с определенной последовательностью посредством водородных связей и других химических взаимодействий. Такие молекулы известны в данной области техники и включают, например, те, в которых пептидные связи заменяют фосфатные связи в основной цепи молекулы.

Если применяют генетический маркер, например сверхэкспрессию дУТФазы, как основание для отбора пациента для проведения терапии, описанной в настоящем документе, такой генетический маркер измеряют до и/или во время лечения, а полученные значения используются лечащим врачом при оценке любого из следующих факторов: (а) предположительное или высоковероятное соответствие индивидуума для назначения первоначального лечения; (б) предположительное или высоковероятное несоответствие индивидуума для назначения первоначального лечения; (с) восприимчивость к лечению; (d) предположительное или высоковероятное соответствие индивидуума для продолжения лечения; (е) предположительное или высоковероятное несоответствие индивидуума для продолжения лечения; (f) корректировка дозировки; (g) прогнозирование вероятности улучшения клинических показателей или (h) токсичность. Специалисту в данной области техники будет понятно, что измерение генетического маркера в клинических условиях является явным свидетельством того, что этот параметр использовался в качестве основания для инициирования, продолжения, корректировки и/или прекращения осуществления описанных здесь способов лечения.

"Рак" известен с медицинской точки зрения как злокачественное новообразование и представляет собой широкую группу заболеваний, включающих нерегулируемый рост клеток. При раке клетки неконтролируемо делятся и растут, образуя злокачественные опухоли, и вторгаются в соседние части тела. Неограничивающие примеры включают рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак пищевода, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак легких, рак желудка, рак печени, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы или лейкемию.

Химические соединения.

В одном аспекте предложено соединение формулы (I)

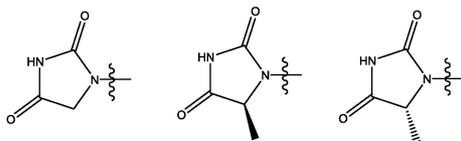


(I)

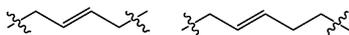
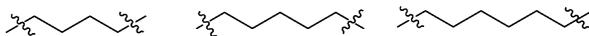
или его фармацевтически приемлемая соль,

где

A представляет собой



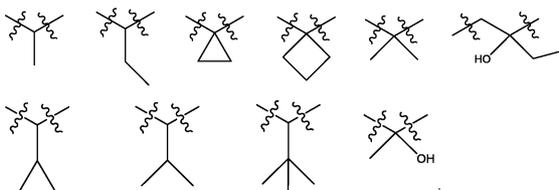
L^1 представляет собой



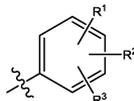
L^2 представляет собой группу $-SO_2NR^{50}$ -, в которой сера присоединена к L^1 ;

R^{50} представляет собой водород;

L^3 представляет собой



V представляет собой



где

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой F или H;

R^3 представляет собой H или $-OR^{20}$;

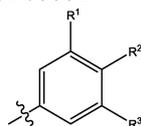
R^{20} представляет собой H, $(CH_2)_w-R^{21}$ или C_1-C_6 -алкил;

R^{21} представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_{10} -алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя гидрокси, или фтор, или

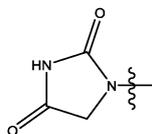


где каждый $R^{22}-R^{24}$ независимо представляет собой гидрокси или C_1-C_3 -алкил; и w представляет собой 1 или 2.

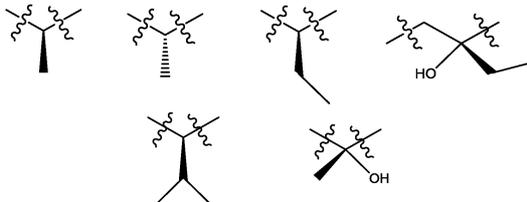
В некоторых воплощениях V представляет собой



A представляет собой

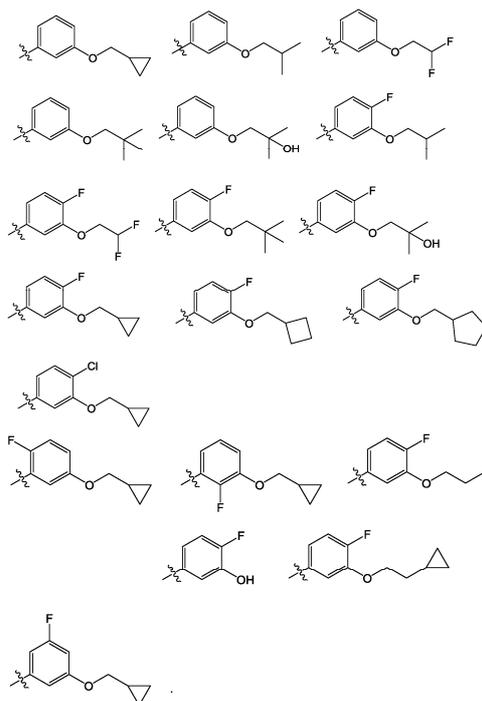


L^3 выбирают из группы, состоящей из

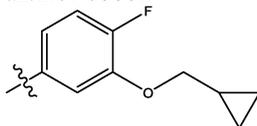


где левая сторона указанных фрагментов присоединена к L^2 .

В некоторых воплощениях V выбирают из группы, состоящей из

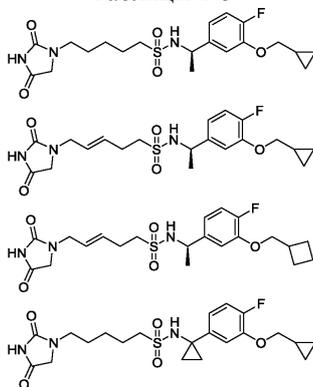


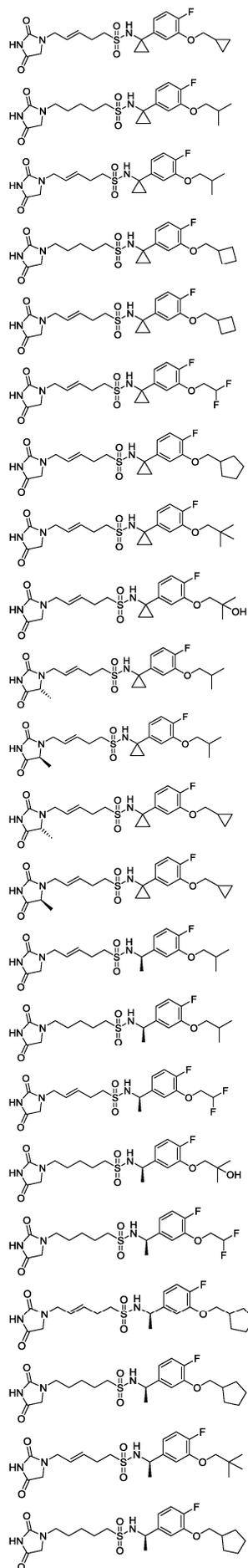
В некоторых воплощениях В представляет собой

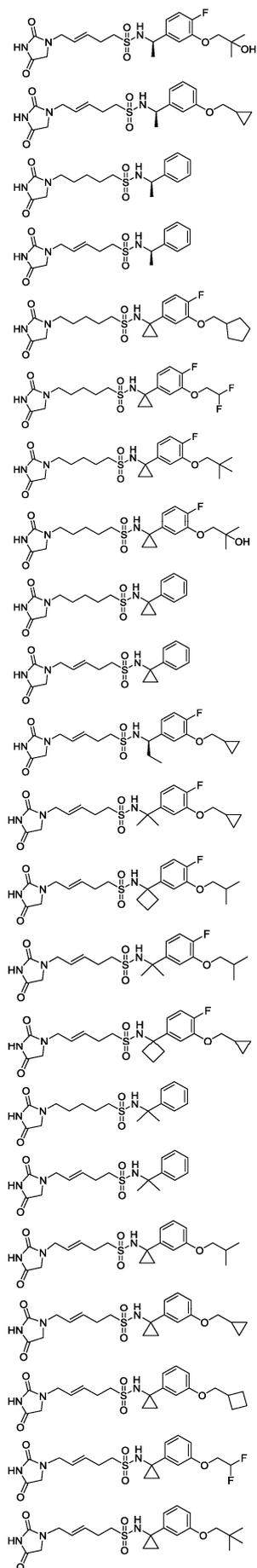


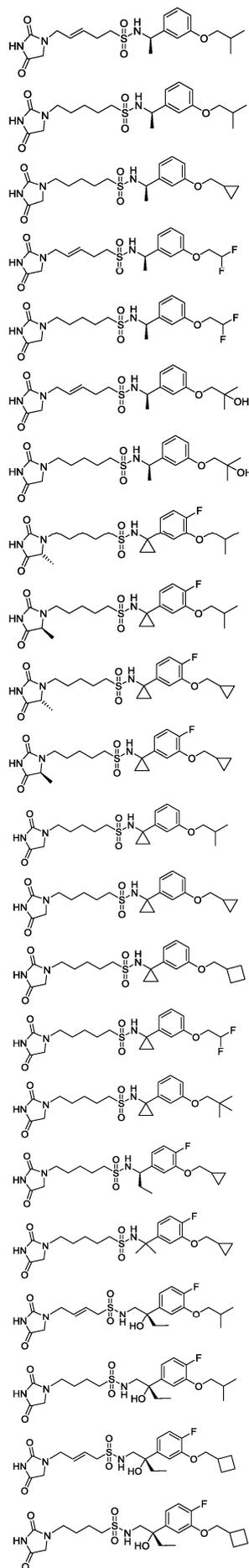
В одном аспекте предложено соединение, выбранное из представленных ниже таблиц

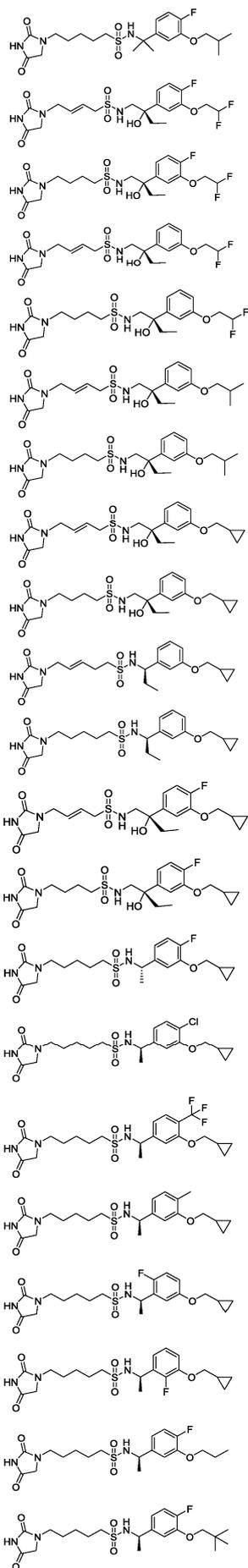
Таблицы 1-5



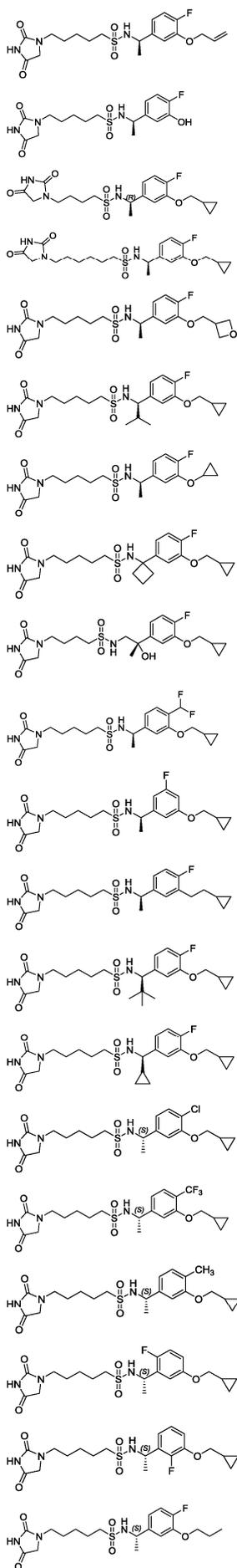


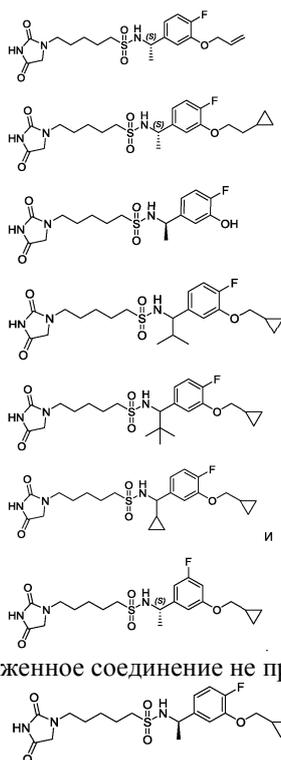




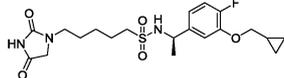


037990





В некоторых воплощениях предложенное соединение не представляет собой



Синтез.

Эти и другие предложенные соединения синтезируют в соответствии с признанными в данной области техники способами, с надлежащей заменой при необходимости имеющихся в свободной продаже реактивов. Например, без ограничения, способы синтеза некоторых других соединений, раскрытые в следующих документах: US 2011/0082163; US 2012/0225838; WO 2014/107622; PCT/US 2015/010059; Miyahara et al., J. Med. Chem. (2012) 55, 2970-2980; Miyakoshi et al., J. Med. Chem. (2012) 55, 2960-2969; Miyahara et al., J. Med. Chem. (2012) 55 (11), 5483-5496; а также Miyakoshi et al., J. Med. Chem. (2012) 55 (14), 6427-6437 (каждый из вышеуказанных), могут быть адаптированы квалифицированным специалистом в данной области техники после ознакомления с данным изобретением и/или на основе методов синтеза, хорошо известных в данной области техники, с целью получения предложенных соединений. Методы защиты и снятия защиты, а также защитные группы, полезные для таких целей, хорошо известны в данной области техники (см., например: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley, 2006; или более позднее издание этой книги).

Соединения и промежуточные соединения выделяют из реакционной смеси, по желанию, известными в данной области техники методами, таким как кристаллизация, хроматография, дистилляция и т.п. Соединения и промежуточные соединения характеризуют известными в данной области техники методами, такими как тонкослойная хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, высокоэффективная жидкостная хроматография и т.п. Как подробно описано в настоящем документе, рацемическую или диастереомерную смесь соединения можно разделять на энантиомеры и диастереомеры или обогащать ими и тестировать и применять в диагностике или терапии, как описано в настоящем документе.

Способы тестирования и применения предложенных соединений осуществляют согласно признанным в данной области техники методам *in vitro* (в бесклеточной среде), *ex vivo* или *in vivo*. Например, без ограничения, некоторые методы тестирования и применения других соединений, описанные в следующих документах: US 2011/0082163; US 2012/0225838; Miyahara et al., J. Med. Chem. (2012) 55, 2970-2980; Miyakoshi et al., J. Med. Chem. (2012) 55, 2960-2969; Miyahara et al., J. Med. Chem. (2012) 55 (11), 5483-5496; Miyakoshi et al., J. Med. Chem. (2012) 55 (14), 6427-6437 (каждый из которых включен в настоящую заявку посредством ссылки), могут быть адаптированы квалифицированным специалистом в данной области техники после ознакомления с данным изобретением и/или на основе методов синтеза, хорошо известных в данной области техники, с целью получения соединений, предложенных в настоящей заявке.

Фармацевтические композиции.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена композиция, включающая предложенное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Композиции, включая фармацевтические композиции, содержащие предложенные соединения, можно изготавливать обычными способами смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или лиофилизации. Такие композиции можно составлять обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически

приемлемых носителей, разбавителей, эксципиентов или вспомогательных веществ, которые облегчают обработку предложенных соединений для их приведения в форму препаратов, которые можно фармацевтически применять.

Химические соединения по настоящей технологии можно вводить парентерально (например, внутримышечно, внутрибрюшинно, внутривенно, интрацеребровентрикулярно, интрацестеральной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или имплантатом), перорально, ингаляцией с помощью назального спрея, вагинально, ректально, сублингвально, уретрально (например, уретральный суппозиторий) или путем местного введения (например, гель, мазь, крем, аэрозоль и т.д.), и могут быть составлены, по отдельности или вместе, в подходящих стандартных лекарственных формах, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые вещества-носители, адьюванты, эксципиенты и основы, подходящие для каждого способа ввода.

В одном воплощении изобретения эта технология относится к композиции, содержащей предложенное соединение и вещество-носитель.

В другом воплощении изобретения эта технология относится к фармацевтической композиции, содержащей химическое соединение, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое вещество-носитель.

В другом воплощении изобретения эта технология относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество предложенного соединения и фармацевтически приемлемое вещество-носитель.

Фармацевтические композиции для введения соединений в целях удобства можно представлять в единичной дозированной форме и можно изготавливать любым из способов, хорошо известных в фармацевции. Такие фармацевтические композиции могут быть приготовлены, например, путем равномерного и тщательного приведения предложенных соединений в тесный контакт с жидким носителем, тонкоизмельченным твердым носителем или ими обоими, а затем, если это необходимо, формования продукта в желаемую лекарственную форму. В фармацевтическую композицию предложенное соединение включают в количестве, достаточном для получения желаемого терапевтического эффекта. Например, фармацевтические композиции по данной технологии могут принимать форму, подходящую практически для любого способа введения, включая, например, местное, окулярное, пероральное, трансбуккальное, системное, интраназальное введение, инъекцию, инфузию, трансдермальное, ректальное и вагинальное введение, или форму, подходящую для введения путем ингаляции или инсуффляции.

В целях местного введения указанные соединения могут быть включены в лекарственную форму в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т.д., хорошо известных в данной области техники.

Системные лекарственные формы включают те, которые предназначены для введения путем инъекции (например, подкожной, внутривенной, инфузионной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной), а также те, которые предназначены для трансдермального, трансмукозного, перорального или пульмонального введения.

Полезные инъекционные препараты включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии предложенных соединений на водной или масляной основе. Такие композиции могут также содержать такие препаратобразующие агенты, как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Препараты для инъекций могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например в ампулах или в многодозовых контейнерах, и могут содержать добавленные консерванты.

Как вариант, инъекцируемая композиция может быть предоставлена в виде порошка для приготовления перед использованием раствора в подходящем растворителе, включая, без ограничения, стерильную апиrogenную воду, буфер и раствор декстрозы. С этой целью предложенные соединения можно высушивать любым известным в данной области техники способом, таким как лиофилизация, и восстанавливать перед использованием.

Для трансмукозального введения в состав композиции вводят подходящие вещества, обеспечивающие проникновение через соответствующий барьер. Такие вещества, обеспечивающие проникновение, известны в данной области техники.

Для перорального введения фармацевтические композиции можно приводить форму, например, пастилок для рассасывания, таблеток или капсул, изготовленных обычными способами, с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как связывающие агенты (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); лубриканты (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или гликолят крахмала натрия) или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки можно покрывать способами, хорошо известными в данной области техники, например сахарами, пленками или кишечнорастворимыми покрытиями.

Композиции, предназначенные для перорального применения, можно изготавливать любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, чтобы обеспечить фармацевтически удобные в

применении и приятные на вкус препараты. Таблетки содержат предложенные соединения в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые подходят для изготовления таблеток. Эти эксципиенты могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты (например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота); связывающие агенты (например, крахмал, желатин или аравийская камедь) и лубриканты (например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк). Таблетки можно оставлять без покрытия или на них можно наносить покрытые известными способами в целях для задержки распада и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения пролонгированного действия в течение более длительного периода. Например, можно использовать вещество, обеспечивающее задержку всасывания, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Их также можно покрывать способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Фармацевтические композиции согласно этой технологии также могут быть в виде эмульсий типа масло-в-воде.

Жидкие препараты для перорального введения можно приводить в форму, например, эликсиров, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для восстановления водой или другим подходящим растворителем перед использованием. Такие жидкие препараты можно изготавливать обычными способами с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгаторы (например, лецитин или аравийская камедь); неводные растворители (например, миндальное масло, масляные сложные эфиры, этиловый спирт, кремофор или фракционированные растительные масла) и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Такие препараты могут также содержать буферные соли, консерванты, ароматизаторы, красители и подсластители, по необходимости.

Применение химических соединений для изготовления лекарственных средств.

Соединения и композиции по настоящему изобретению также полезны в изготовлении лекарственных средств для лечения различных патологий, описанных в настоящем документе. Способы и технологии получения лекарственных средств композиции известны в данной области техники. Только в целях наглядного представления подробно описаны фармацевтические композиции и пути доставки.

Таким образом, специалист в данной области техники легко поймет, что любая одна или несколько композиций, описанных выше, включая множество конкретных воплощений изобретения, могут быть использованы путем применения стандартных фармацевтических производственных процедур для приготовления лекарственных средств, предназначенных для лечения многих нарушений, описанных в настоящем документе. Такие лекарственные средства можно вводить субъекту с использованием способов доставки, известных в фармацевтической отрасли.

Методы лечения и терапии.

Композиции и соединения, раскрытые в настоящем документе, полезны для применения в способах ингибирования дУТФазы или повышения эффективности направленной на дУТФазу терапии или, кроме того, для устранения резистентности к терапии, направленной на дУТФазу. Эти способы включают или, иначе, состоят, по существу, из или, кроме того, состоят из введения в контакт дУТФазы с терапевтически эффективным количеством раскрытых в настоящем документе соединений или композиций. В одном воплощении такие способы дополнительно включают или, иначе, состоят, по существу, из или, кроме того, состоят из введения контакт дУТФазы с эффективным количеством направленного на дУТФазу терапевтического средства. В одном аспекте введение в контакт направленного на дУТФазу терапевтического средства проводят до, одновременно с или после введения в контакт с предложенным соединением или композицией.

Специалист в данной области техники может также определить, ингибирует ли конкретное соединение или композиция дУТФазу *in vitro* путем введения в контакт соединения или композиции с очищенной или рекомбинантной дУТФазой в бесклеточной системе. Очищенная или рекомбинантная дУТФаза и может быть от любых видов, например обезьян, собак, быков, овец, крыс, мыши или человека. В одном аспекте дУТФаза представлена в формах DUT-N или DUT-M. Выделение, характеристика и экспрессия изоформ дУТФазы описаны в патенте США № 5962246 и известны в данной области техники.

Введение в контакт можно производить в бесклеточной среде *in vitro* или *ex vivo* в клетке или клеточной культуре. При осуществлении *in vitro* или *ex vivo* соединения, композиции или агенты можно непосредственно добавлять к раствору фермента или добавлять в среду для культивирования клеток. При осуществлении *in vitro* или *ex vivo* этот способ можно применять для скрининга новых комбинированных методов лечения, композиций или схем лечения перед введением пациенту-животному или человеку. Способы количественной оценки ингибирования известны в данной области техники (см. патентные публикации США №№ 2010/0075924 и 2011/0212467, а также патент США № 7601702). Например, в систему можно добавлять фиксированную дозу направленного на дУТФазу препарата (такого как 5-ФУ или пеметрексед), после чего в систему можно добавлять различные количества соединения. В ином случае в систему можно добавлять фиксированную дозу соединения по изобретению и затем в систему можно добавлять различные количества направленного на дУТФазу препарата (такого как 5-ФУ или пе-

метрексед).

В одном аспекте введение в контакт происходит *ex vivo*, а клетка или ткань, предназначенные для введения в контакт, сверхэкспрессируют дУТФазу. Эти клетки могут быть выделены от пациента до введения пациенту или могут быть приобретены в таком хранилище, как Американская коллекция типовых культур (АТСС). Неограничивающие примеры клеток животного (например, собаки, лошади, быка, кошки, овцы, мыши, крысы или обезьяны) и человека, для которых известна сверхэкспрессия дУТФазы, включают, без ограничения, раковые клетки, например рака толстой кишки, колоректального рака, рака желудочно-кишечного тракта, рака головы и шеи, рака молочной железы, рака желудка или рака легких. Рак может быть метастатическим или неметастатическим. Способы количественной оценки ингибирования известны в данной области техники (см. патентные публикации США №№ 2010/0075924 и 2011/0212467, а также патент США № 7601702, также: Wilson et al. (2012) *Mol. Cancer Ther.* 11:616-628).

При осуществлении данного способа *in vivo* у пациента, такого как животное или человек, указанные соединения, композиции или агенты вводят в эффективном количестве подходящим способом введения, как определено лечащим врачом с учетом пациента, болезни и других факторов. При осуществлении способа у нечеловекоподобного животного, например на подходящей мышиной модели, этот способ можно применять для скрининга новых комбинированных терапевтических способов, композиций или схем лечения перед введением пациентам-людям.

Настоящее изобретение также предлагает способы лечения болезни, лечение которой затруднено экспрессией дУТФазы, включающие или, иначе, состоящие, по существу, из или дополнительно состоящие из введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества предложенного соединения или композиции, тем самым обеспечивая лечение заболевания. В одном аспекте такой способ дополнительно включает выделение образца клетки или ткани от пациента и скрининг для определения уровня экспрессии дУТФазы, причем сверхэкспрессия дУТФазы в образце по сравнению с контрольным образцом служит основанием для отбора пациента как пациента, которому подходит данный способ и терапия. Способы количественного анализа дУТФазы известны в данной области техники. Эффективное количество будет изменяться в зависимости от пациента, заболевания и общего состояния здоровья пациента и определяется лечащим врачом. Способы количественной оценки ингибирования известны в данной области техники (см. патентные публикации США №№ 2010/0075924 и 2011/0212467, патент США № 7601702, а также Wilson et al. (2012) *Mol. Cancer Ther.* 11:616-628). Если образец пациента показывает сверхэкспрессию дУТФазы, пациенту проводят терапию. Если образец пациента не показывает сверхэкспрессию, выбирают иную терапию. Скрининг можно проводить повторно на протяжении всей терапии в качестве средства мониторинга режима терапии и/или дозировки.

В целях практического применения этого способа образец представляет собой взятый у пациента образец, содержащий опухолевую ткань, нормальную ткань, прилегающую к указанной опухоли, нормальную ткань, удаленную от указанной опухоли, или лимфоциты периферической крови. Кроме того, еще в одном аспекте пациент или группа пациентов, нуждающиеся в лечении, не получали предварительного лечения.

В одном аспекте данный способ также требует выделения образца, содержащего генетический материал для тестирования; однако вполне возможно, что специалист в данной области техники сможет проанализировать и идентифицировать генетические маркеры *in situ* в какой-то момент в будущем. Соответственно в одном аспекте настоящее изобретение не должно ограничиваться необходимостью выделения генетического материала перед проведением анализа.

Эти способы также не ограничены методикой, используемой для определения уровня экспрессии или в тех аспектах, где экспрессия была связана с полиморфизмом, интересующим типом полиморфизма. Подходящие методики включают, без ограничения, использование гибридных зондов, антител, праймеров для ПЦР-анализа и генных чипов, слайдов и программного обеспечения для анализа с высокой производительностью. Можно анализировать дополнительные генетические маркеры и использовать их в качестве отрицательного контроля.

В одном аспекте субъект или пациент является животным или человеком. Неограничивающие примеры животных включают кошек, собак, коров, лошадей, овец, мышей, крыс или обезьян.

Заболевания, лечению которых препятствует экспрессия дУТФазы, включают, без ограничения, рак, вирусную инфекцию, бактериальную инфекцию или аутоиммунное расстройство. Например, при воспалительном заболевании кишечника или других аутоиммунных нарушениях ингибитор дУТФазы можно применять в комбинации с антифолатом или фторпиримидином или другими ингибиторами тимидилатсинтазы и дигидрофолатредуктазы; паразитарные, вирусные или бактериальные инфекции можно лечить аналогичным образом с использованием комбинированной терапии, включающей ингибитор дУТФазы. Неограничивающие примеры рака включают рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак пищевода, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак яичников, рак желудка, рак легких или лейкемию. Рак может быть метастатическим и неметастатическим.

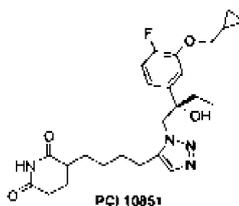
В другом аспекте предложенные соединения или композиции полезны для способов ингибирования роста раковой клетки. Такие способы включают или, иначе, состоят, по существу, из или дополнительно состоят из введения в контакт клетки с терапевтически эффективным количеством предложенных соеди-

нений или композиций и терапевтически эффективного количества направленного на дУТФазу терапевтического средства, тем самым ингибируя рост раковой клетки.

В одном воплощении раковую клетку выбирают из раковой клетки толстой кишки, колоректальной раковой клетки, раковой клетки желудка, раковой клетки головы и шеи, раковой клетки молочной железы, раковой клетки легкого или раковой клетки крови.

В одном аспекте соединение или композицию вводят в качестве одного или более из следующего: лечения первой линии или, в ином случае, лечения второй линии, лечения третьей или четвертой или последующей линии по отношению к проведению терапии, направленной на дУТФазу. Неограничивающие примеры направленной на дУТФазу терапии включают антиметаболитовую терапию, или фторпиримидиновую терапию, или адьювантную терапию на основе 5-ФУ или эквивалент каждой из них, такой как 5-ФУ, тегафур, гимерацил, отерацил калия, капситабин, 5-фтор-2'-дезоксисуридин, метотрексат или пеметрексед или эквивалент любого из них.

Некоторые предложенные соединения продемонстрировали значительный, например от 1% до более чем 100%, например 100-140%, 100-200% или 120-200%, эффект ингибирования дУТФазы, способность ингибировать дУТФазу в условиях, описанных ниже и/или известных специалистам в данной области техники, по сравнению, например, с положительным контролем



В некоторых воплощениях некоторые предложенные соединения демонстрируют 100-140% ингибирующий эффект дУТФазы, способность ингибировать дУТФазу в условиях, описанных ниже и/или известных специалисту в данной области техники, по сравнению, например, с положительным контролем. В некоторых воплощениях некоторые предложенные соединения демонстрируют 120-200% ингибирующий эффект дУТФазы, способность ингибировать дУТФазу в условиях, описанных ниже и/или известных специалистам в данной области техники, по сравнению, например, с положительным контролем. В некоторых воплощениях некоторые предложенные соединения демонстрируют 100-200% ингибирующий эффект дУТФазы, способность ингибировать дУТФазу в условиях, описанных ниже и/или известных специалистам в данной области техники, по сравнению, например, с положительным контролем.

Наборы.

Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть представлены в виде наборов. Такие наборы могут дополнительно содержать дополнительные ингибиторы дУТФазы и, возможно, инструкции по применению. В другом аспекте такой набор содержит реагенты и инструкции для выполнения скрининга, чтобы идентифицировать пациентов, которым с большей вероятностью будет помогать терапия, описанная выше.

Скрининг-тесты.

Данное изобретение также подразумевает скрининг-анализ для выявления потенциальных терапевтических агентов среди известных и новых соединений и комбинаций. Например, специалист в данной области техники может также определить, ингибирует ли дУТФазу конкретное соединение или комбинация *in vitro*, путем введения в контакт этого соединения или комбинации с очищенной или рекомбинантной дУТФазой в бесклеточной системе. Очищенная или рекомбинантная дУТФаза может быть от любых видов, например, обезьян, собак, коров, овец, крыс, мышинных или человека. В одном аспекте дУТФаза присутствует в форме DUT-N или DUT-M. Выделение, характеристика и экспрессия изоформ дУТФазы раскрыты в патенте США № 5962246 и известны в данной области техники.

Введение в контакт может производиться в бесклеточной среде *in vitro* или *ex vivo* с клеткой или в клеточной культуре. При выполнении *in vitro* или *ex vivo* соединения, композиции или агенты можно непосредственно добавлять к раствору фермента или добавлены в среду для культивирования клеток. При практическом применении *in vitro* или *ex vivo* этот способ можно использовать для скрининга новых комбинированных методов лечения, композиций или схем лечения перед введением пациенту-животному или человеку. Способы количественной оценки ингибирования известны в данной области техники, см. патентную публикацию США №№ 2010/0075924 и 2011/0212467, а также патент США № 7601702. Например, в систему можно добавить фиксированную дозу направленного на дУТФазу препарата (такого как 5-ФУ или пеметрексед), а затем в систему можно добавить различные количества предложенного соединения. Иначе, фиксированную дозу соединения по настоящему изобретению можно добавить в систему, а затем в систему можно добавить различные количества направленного на дУТФазу препарата (такого как 5-ФУ или пеметрексед).

В другом аспекте такой анализ требует введения в контакт с первым образцом, включающий подходящие клетки или ткань ("контрольный образец"), с эффективным количеством композиции по настоящему изобретению и, возможно, с ингибитором дУТФазы, а также введение в контакт второго об-

разца подходящих клеток или ткани ("тестируемый образец") с агентами, которые нужно анализировать, и, возможно, с ингибитором дУТФазы. В одном аспекте указанные клетка или ткань сверхэкспрессируют дУТФазу. Определяют ингибирование роста клеток в первом и втором образцах. Если ингибирование роста второго образца, по существу, такое же или выше, чем в первом образце, то такой агент представляет собой потенциальное лекарственное средство для терапии. В одном аспекте, по существу, одинаковое или большее ингибирование роста клеток представляет собой разницу менее чем примерно 1% или, иначе, менее чем примерно 5% или, иначе, менее чем примерно 10% или, иначе, более чем примерно 10% или, иначе, более чем примерно 20% или, иначе, более чем примерно 50% или, иначе, более чем примерно 90%. Введение в контакт можно проводить *in vitro* или *in vivo*. Способы для определения ингибирования роста клеток хорошо известны в данной области техники.

В следующем аспекте испытуемый агент вводят в контакт с третьим образцом клеток или ткани, включающим нормальные аналогичные клетки или ткани, по отношению к контрольному образцу (или, иначе, клетки, которые не показывают сверхэкспрессию дУТФазы), и тестируемым образцом, и отбирают агенты, которые воздействуют на второй образец клеток или ткани, но не оказывают отрицательного влияния на третий образец. В целях описанных здесь способов анализа здесь описаны подходящие клетки или ткани, например затронутые раком или другими заболеваниями, описанными в настоящем документе. Примеры таковых включают, без ограничения, раковые клетки или ткани, полученные путем биопсии, кровь, клетки молочной железы, клетки толстой кишки.

Эффективность тестовой композиции определяют способами, известными в данной области техники, которые включают, без ограничения, анализ жизнеспособности клеток или оценку апоптоза.

В еще одном аспекте для такого анализа необходимо по меньшей мере два типа клеток, первый из которых представляет собой подходящие контрольные клетки.

Описанные процедуры анализа также полезны для прогнозирования того, будет ли субъект надлежащим образом вылечен в соответствии с настоящим изобретением, путем доставки композиции к образцу, содержащему клетку, подлежащую лечению, и проведения анализа с целью определения лечения, которое будет варьироваться в зависимости от патологии, или в целях скрининга новых лекарственных веществ и их комбинаций. В одном аспекте клетку или ткань получают от субъекта или пациента путем биопсии. Заявители предоставляют наборы для определения того, будет ли патологическая клетка или пациент надлежащим образом вылечен данным терапевтическим методом, предоставляя по меньшей мере одну композицию по настоящему изобретению и инструкции по применению.

Испытываемые клетки можно выращивать на небольших многолуночных планшетах и использовать для определения биологической активности испытываемых соединений. Для целей настоящего изобретения удачный препарат-кандидат должен блокировать рост или убивать патоген, но оставлять контрольную клетку неповрежденной.

Следующие примеры включены для иллюстрации некоторых воплощений настоящего изобретения. Тем не менее, специалистам в данной области техники, в свете настоящего изобретения, будет понятно, что в конкретных вариантах осуществления, которые раскрыты в настоящем описании, можно сделать множество изменений и при этом получить аналогичные или сходные результаты, без отклонения от сущности и объема изобретения.

Примеры

Примеры синтеза.

Пример процедуры получения N-аллилцианамида (I).

К раствору проп-2-ен-1-амина (3,0 г; 0,52 ммоль) в Et₂O (50 мл) при перемешивании по каплям добавляли CNBr (3,33 г; 0,31 ммоль) в Et₂O (50 мл) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, и фильтрат промывали водой и высушивали с получением соединения I.

Выход: 1,7 г; 39,4%; протонный магнитный резонанс (ПМР) (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,91-5,87 (м, 1H), 5,40-5,26 (м, 2H), 3,72-3,68 (м, 2H), 3,53-3,43 (м, 1H).

Пример процедуры получения N-аллил-N-цианоглицината (II).

К раствору соединения I (1,7 г; 20,7 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (ТГФ) (8 мл) при перемешивании добавляли NaN (0,54 мл, 22,7 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре. Спустя 1 ч по каплям добавляли соединение 3 (3,34 г; 20,7 ммоль) в ТГФ (8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции отслеживали при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и затем экстрагировали дихлорметаном. Объединенный дихлорметановый слой высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения II.

Выход: 2,7 г; 77,5%; ядерный магнитный резонанс (ЯМР): ПМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,88-5,84 (м, 1H), 5,40-5,28 (м, 2H), 4,25 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,80-3,73 (м, 4H), 0,88-0,85 (м, 3H).

Пример процедуры получения 1-аллилимидазолидин-2,4-диона (III).

К раствору соединения II (2,70 г; 16,0 ммоль) в Et₂O (27 мл), при перемешивании по каплям добавляли 50% H₂SO₄ (13,5 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение

ние 30 мин и выдерживали при комнатной температуре в течение 7 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь обрабатывали ледяной водой, выпавший осадок отфильтровывали и промывали простым эфиром с получением соединения III.

Выход: 0,1 г; 7,14%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,78 (s, 1H), 5,90-5,69 (m, 1H), 5,25-5,05 (m, 2H), 3,91-3,79 (m, 4H).

Пример процедуры получения бут-3-ен-1-сульфоновой кислоты (IV).

К раствору 4-бромобут-1-ена (4,00 г; 33,05 ммоль) в воде (30 мл), при перемешивании добавляли Na_2SO_3 (8,33 г; 66,11 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и промывали эфиром. Водный слой концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения IV.

Выход: 7 г; неочищенный; ПМР (400 МГц, D_2O) δ 5,97-5,95 (m, 1H), 5,29-5,06 (m, 2H), 3.17-2,89 (m, 2H), 2,57-2,46 (m, 2H).

Пример процедуры получения бут-3-ен-1-сульфонилхлорида (V).

К раствору соединения IV (7 г; 48,61 ммоль) в $(\text{COCl})_2$ (70 мл) добавляли при перемешивании N,N-диметилформамид (ДМФА) (1,5 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали путем растирания с эфиром с получением соединения V.

Выход: 2 г; неочищенный; ПМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,94-5,74 (m, 1H), 5,30-5,02 (m, 2H), 3.15-3,03 (m, 2H), 2,86-2,73 (m, 2H).

Пример процедуры получения метил-3-(циклопропилметокси)-4-фторбензоата (VI).

К раствору метил-3-(циклопропилметокси)-4-фторбензоата (3,00 г; 14,28 ммоль) в MeOH (100 мл) при перемешивании по каплям добавляли конц. H_2SO_4 (1 мл), и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 8 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовали водным раствором NaHCO_3 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток разводили в воде и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 20% смеси этилацетат/гексан с получением соединения VI.

Выход: 2,3 г; 71,87%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d16) δ 7,65-7,53 (m, 2H), 7,41-7,24 (m, 1H), 3,96 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,28-1,25 (m, 1H), 0,58-0,56 (m, 2H), 0,36-0,33 (m, 2H).

Пример процедуры получения (3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)метанола (VII).

К раствору соединения VI (2,30 г; 10,26 ммоль) в сухом дихлорметане (20 мл) при перемешивании по каплям добавляли LiBH_4 (1 М раствор в дихлорметане; 20 мл; 20,53 мл) при 0°C и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения VII.

Выход: 2 г; неочищенный; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,36-7,00 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 1H), 5,18 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,44 (d, J=5,7 Гц, 2H), 4,08-3,75 (m, 2H), 1,32-1,13 (m, 1H), 0,64-0,49 (m, 2H), 0,35-0,32 (m, 2H).

Пример процедуры получения (3-(циклопропилметокси)-4-фторбензальдегида (VIII).

К раствору соединения VII (2,00 г; 10,20 ммоль) в сухом дихлорметане (20 мл) при перемешивании добавляли осажденный карбонат кальция (PCC) (4,38 г; 20,40 ммоль) и нагревали до комнатной температуре в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения VIII.

Выход: 2,00 г; неочищенный; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 7,71-7,52 (m, 2H), 7,52-7,06 (m, 1H), 3,99 (d, J=7,1 Гц, 2H), 1,34-1,16 (m, 1H), 0,68-0,51 (m, 2H), 0,38-0,36 (m, 2H).

Пример процедуры получения (Z)-N-(терт-бутил(1-оксиданил)-13-сульфанил)-1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)метанимина (IX).

К раствору соединения VIII (2,00 г; 10,25 ммоль) и терт-бутил-3-сульфанамина (1,2 г; 10,25 ммоль) в сухом толуоле (20 мл) при перемешивании добавляли $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (5,82 г; 20,50 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 12 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 10% смесью этилацетат/гексан с получением соединения IX.

Выход: 2,3 г; 75,65%; ЯМР: ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (s, 1H), 7,69 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,38 (dd, J=11,2, 8,4 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 1,18 (s, 9H), 0,64-0,52 (m, 2H), 0,40-0,28 (m, 2H).

Пример процедуры получения (R)-1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этан-1-амина (X).

К раствору соединения IX (2,30 г; 38,72 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор CH_3MgBr (2М раствор в ТГФ; 7,7 мл; 77,44 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Добавляли к остатку раствор HCl в диоксане (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали путем растирания с простым эфиром с получением соединения X.

Выход: 2 г; ЯМР: ПМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,64 (s, 2H), 7,48 (dd, $J=8,3$, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=11,4$, 8,3 Гц, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 4,34 (p, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,93 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,50 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,30-1,24 (m, 1H), 0,60-0,58 (m, 2H), 0,40-0,27 (m, 2H).

Пример процедуры получения соединения (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)бут-3-ен-1-сульфонамида (XI).

К раствору соединения X (0,2 г; 0,93 ммоль) в сухом дихлорметане (5 мл), добавляли при перемешивании Et_3N (0,241 г; 2,39 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После этого добавляли по каплям соединение V (0,176 г; 1,14 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на хроматографической колонке при помощи 3% MeOH в дихлорметане с получением соединения XI.

Выход: 0,15 г; 48%.

Пример получения 3. Синтез (R,E)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

К раствору соединения XI (0,292 г; 0,89 ммоль) и соединения III (0,125 г; 10,25 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при перемешивании добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (0,015 г; 0,017 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 60% смесью этилацетат/гексан с получением (R,E)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Выход: 0,07 г; 17%; ПМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,7 (s, 1H), 7,70 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H), 5,49-5,45 (m, 1H), 5,42-5,23 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 3,92 -3,70 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,79 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 2H), 1,43-1,14 (m, 4H), 0,60-0,57 (m, 2H), 0,38-0,29 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 439,50; измеренная масса: 456,97 (M+ H_2O); чистота по ВЭЖХ: 99,5%; R_f : 5,8.

Пример получения 8. Синтез (R,E)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-изобутоксифенил)пропан-2-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали с помощью 1-аллилимидазолидин-2,4-диона, (R)-N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)этил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным в примере получения 3 выше.

Выход: 0,075 г; 14%; ПМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,75 (s, 1H), 7,73 (dd, $J=8,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,26-7,08 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 5,53-5,41 (m, 1H), 5,34-5,23 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 1H), 3,87-3,70 (m, 6H), 2,90 -2,87 (m, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,37 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,99 (d, $J=6,9$, Гц, 6H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 441,52; измеренная масса: 464,10 (M+Na); чистота по ВЭЖХ: 99,3%; R_f : 8,2.

Пример получения 26. Синтез (R,E)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-(неопентилокси)фенил)этил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали с помощью (R)-N-(2-(4-фторо-3-(неопентилокси)фенил)этил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным в примере получения 3 выше.

Выход: 0,05 г; 20%; ПМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,7 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 5,49-5,46 (m, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,41 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,75-3,64 (m, 4H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,41-2,22 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,01 (s, 9H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 455,55; измеренная масса: 473,20 (M+ H_2O); чистота по ВЭЖХ: 97,1%; R_f : 8,6.

Пример получения 28. Синтез (R,E)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)этил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали с помощью (R)-N-(2-(4-фторо-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)этил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со

способом, описанным в выше примере получения 3.

Выход: 0,11 г; 36%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,75 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=11,4, 8,3 Гц, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 5,47-5,42 (m, 1H), 5,29-5,20 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,48[^],35 (m, 1H), 3,82-3,69 (m, 6H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,66-6,32 (m, 1H), 2,33-2,12 (m, 2H), 1,37 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,21 (s, 6H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₀H₂₈FN₃O₆S: 457,52; измеренная масса: 456,10 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 99,8%; R_t: 6,8.

Пример получения 29. Синтез (R,E)-N-(2-(4-фторо-3-(циклопропилметокси)фенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(3-(циклопропилметокси)фенил)этил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,09 г; 16,5%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,7 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,21 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,01-6,88 (m, 2H), 6,79-6,74 (m, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 5,32-5,20 (m, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,87-3,64 (m, 6H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 3H), 1,29-1,13 (m, 1H), 0,61-0,50 (m, 2H), 0,38-0,24 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для: C₂₀H₂₇N₃O₅S: 421,51; измеренная масса: 422,10 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 94,1%; R_t: 7,7.

Пример получения 57. Синтез (R,E)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)-N-(1-(3-изобутоксифенил)этил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (R)-N-(1-(3-изобутоксифенил)этил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,16 г; 25%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,7 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,21 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 6H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,98 (d, J=6,7 Гц, 6H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для: C₂₀H₂₉N₃O₅S: 423,53; измеренная масса: 422,20 (M-1); чистота по ВЭЖХ: 97,3%; R_t: 7,9.

Пример получения 67. Синтез (R,E)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)этил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (R)-N-(1-(4-фторо-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)этил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,11 г; 36%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,7 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=11,4, 8,3 Гц, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 5,47-5,40 (m, 1H), 5,29-5,52 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,48-4,35 (m, 1H), 3,82-3,69 (m, 6H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,66-6,32 (m, 1H), 2,33-2,12 (m, 2H), 1,37 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,21 (s, 6H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₀H₂₈FN₃O₆S: 457,52; измеренная масса: 456,10 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 99,8%; R_t: 6,8.

Пример получения 43. Синтез (R,E)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)пропил)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)пропил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,108 г; 12,5%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,7 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,22-7,08 (m, 2H), 6,90 (d, J=5,0 Гц, 1H), 5,47-5,29 (m, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,71 (d, J=5,7 Гц, 2H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,28-2,07 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 3H), 0,85-0,77 (m, 3H), 0,58-0,50 (m, 2H), 0,32-0,30 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₂₈FN₃O₅S: 453,53; измеренная масса: 454,10 (M+1); чистота по ВЭЖХ: 99,9%; R_t: 8,0.

Пример получения 95. Синтез (R,E)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)фенил)пропил)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)фенил)пропил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным в примере получения 3 выше.

Выход: 0,095 г; 17,6%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,7 (s, 1H), 7,73 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,20 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,88 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,89-3,62 (m, 6H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,76-1,55 (m, 2H), 1,23-1,20 (m, 1H), 0,82 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,61-0,50 (m, 2H), 0,38-0,26 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₂₉N₃O₅S: 435,54; измеренная масса: 434,20 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 99,1%; R_t: 7,7.

Пример получения 1. Синтез (R)-N-(2-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

К раствору (R,E)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида (0,06 г; 0,13 ммоль) в метаноле (4 мл) при перемешивании добавляли Rh/Al₂O₃ (6 мг) при 0°C перемешивали в атмосфере водорода (давление баллона) при комнатной температуре.

ратуре в течение 16 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 50% смесью этилацетат/гексан с получением (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Выход: 0,03 г; 50%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 4H), 3,13 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,56-2,32 (m, 1H), 1,57-1,00 (m, 10H), 0,60-0,57 (m, 2H), 0,33-0,30 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₀H₂₈FN₃O₅S: 441,52; измеренная масса: 464,15 (M+Na); чистота по ВЭЖХ: 95,9%; R_t: 7,8.

Пример получения 20. Синтез 5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)-N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (E)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)-N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,045 г; 56%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=11,3, 8,4 Гц, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 4H), 3,12 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,54 (d, J=7,3 Гц, 2H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,35-1,14 (m, 4H), 1,11-0,95 (m, 10H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₃₀FN₃O₅S: 455,55; измеренная масса: 456,20 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 99,4%; R_t: 8,2.

Пример получения 22. Синтез (R)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)этил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (R,E)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)этил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,09 г; 93%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,19-7,09 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,47-4,34 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,13 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,61-2,50 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,34-1,30 (m, 5H), 1,30 (s, 6H), 1,10-1,00 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₀H₃₀FN₃O₆S: 459,53; измеренная масса: 482,20 (M+Na); чистота по ВЭЖХ: 93,3%; R_t: 6,9.

Пример получения 63. Синтез (R)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)-N-(1-(3-изобутоксифенил)этил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из ((R,E)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)-N-(1-(3-изобутоксифенил)этил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,1 г; 77%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,22 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,72 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,58-1,21 (m, 6H), 1,19-0,91 (m, 9H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₀H₃₁N₃O₅S: 425,54; измеренная масса: 424,15 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 96,8%; R_t: 7,9.

Пример получения 64. Синтез (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)фенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (R,E)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)фенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,04 г; 61,3%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,21 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,82-6,74 (m, 1H), 4,48-4,31 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,79 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,12 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 1,58-0,96 (m, 10H), 0,61-0,50 (m, 2H), 0,38-0,27 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₀H₂₉N₃O₅S: 435,54; измеренная масса: 422,10 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 99,9%; R_t: 7,5.

Пример получения 80. Синтез (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)пропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)пропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,082 г; 93%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 7,64 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 1H), 4,10 (q, J=7,9 Гц, 1H), 3,92-3,81 (m, 4H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 1,67-1,64 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 1H), 1,33-1,19 (m, 3H), 1,09-1,05 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,6-0,57 (m, 2H), 0,39-0,27 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₃₀FN₃O₅S: 455,55; измеренная масса: 456,10 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 98,4%; R_t: 8,0.

Пример получения 96. Синтез (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)фенил)пропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)фенил)пропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в

примере получения 1.

Выход: 0,082 г; 93%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 7,66 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,21 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,88 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=8,1, 2,6 Гц, 1H), 4,07 (q, J=7,9 Гц, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,79 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,72-2,69 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,43-1,15 (m, 6H), 1,09-1,04 (m, 1H), 0,96-0,92 (m, 1H), 0,82 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,61-0,50 (m, 2H), 0,33-0,30 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₃₁N₃O₅S: 437,56; измеренная масса: 436,15 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 93,4%; R_f: 7,8.

Пример получения 21. Синтез (R,E)-N-(1-(3-(2,2-дифторэтокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (R)-N-(1-(3-(2,2-дифторэтокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,051 г; 13%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,8 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,33-7,16 (m, 2H), 7,025-7,01 (m, 1H), 6,42 (tt, J=56,0, 3,6 Гц, 1H), 5,55-5,36 (m, 1H), 5,34-5,29 (m, 1H), 4,50-4,27 (m, 3H), 3,87-3,68 (m, 4H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 2H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 3H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₁₈H₂₂F₃N₃O₅S: 449,45; измеренная масса: 472,90 (M+Na); чистота по ВЭЖХ: 95,5%; R_f: 7,4.

Пример получения 23. Синтез (R)-N-(1-(3-(2,2-дифторэтокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (R,E)-N-(1-(3-(2,2-дифторэтокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,03 г; 86%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,33-7,16 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,42 (tt, J=56,0, 3,6 Гц, 1H), 4,4-4,37 (m, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,13 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 1H), 1,60-1,27 (m, 9H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для: C₁₈H₂₄F₃N₃O₅S: 451,46; измеренная масса: 469,10 (M+H₂O); чистота по ВЭЖХ: 97,9%; R_f: 7,5.

Пример процедуры получения 3-(циклопропилметокси)-4-фторбензонитрила (XII).

К раствору 4-фтор-3-гидробензонитрила (10,0 г; 78,74 ммоль) в сухом ДМФА (100 мл) при перемешивании добавляли K₂CO₃ (21,73 г; 157,4 ммоль), а затем циклопропилметилбромид (12,85 г; 94,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 4 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили холодной водой, а твердый осадок отфильтровывали и промывали пентаном с получением соединения XII.

Выход: 12 г; 94%; ПМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,11 (m, 3H), 3,90 (d, J=7,1 Гц, 2H), 1,32-1,29 (m, 1H), 0,76-0,63 (m, 2H), 0,45-0,32 (m, 2H).

Пример процедуры получения 1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)циклопропан-1-амина (XIII).

К раствору соединения XII (7,8 г; 40,83 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл), добавляли при перемешивании Ti(OⁱPr)₄ (12,75 г; 44,92 ммоль) при -78°C. По каплям добавляли CH₃CH₂MgBr (3M раствор в Et₂O, 29 мл; 89,82 ммоль) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По каплям добавляли BF₃OEt₂ (5,68 г; 80,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью 1N HCl и перемешивали в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нейтрализовали водным раствором NaOH и экстрагировали при помощи Et₂O. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на хроматографической колонке 30% смесью этилацетат/гексан с получением соединения XIII.

Выход: 4,1 г; 47%. ЯМР: ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,04 (d, J=7,1 Гц, 2H), 2,54 (d, J=9,9 Гц, 2H), 2,48-2,27 (m, 5H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, J=7,0 Гц, 2H).

Пример процедуры получения N-1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида (XIV).

К раствору соединения XIII (0,1 г; 0,44 ммоль) в сухом дихлорметане (4 мл) при перемешивании добавляли Et₃N (0,08 г; 0,57 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После этого добавляли по каплям соединение V (0,083 г; 0,53 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на хроматографической колонке 30% смесью этилацетат/гексан в дихлорметане с получением соединения XIV.

Выход: 0,043 г; 30%; ЯМР: ПМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,11-6,92 (m, 3H), 5,60-5,55 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 5,04-4,89 (m, 2H), 3,89 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H), 1,56 (d, J=0,9 Гц, 1H), 1,44-1,24 (m, 4H), 1,24-1,10 (m, 2H), 0,72-0,60 (m, 2H). МС/ИЭР (m/z); 342,10 (M+H).

Пример получения 8. Синтез (E)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(4-фторо-3-изобутоксофенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,1 г; 15,2%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=11,3, 8,4 Гц, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 5,53-5,41 (m, 1H), 5,34-5,23 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 4H), 3,86-3,76 (m, 2H), 2,66-2,52 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,23 (s, 4H), 1,12-0,90 (m, 7H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₂₈FN₃O₅S: 453,53; измеренная масса: 469,10 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 98,5%; R_f: 8,2.

Пример получения 10. Синтез (E)-N-(1-(3-изобутилметокси)-4-фторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(3-изобутилметокси)-4-фторфенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,1 г; 15,22%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,24 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,22-7,05 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 5,45-5,39 (m, 1H), 5,36-5,18 (m, 1H), 4,01 (d, J=6,7 Гц, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,79-3,69 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,32-1,75 (m, 8H), 1,29-1,05 (m, 5H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₂H₂₈FN₃O₅S: 465,54; измеренная масса: 466,20 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 91,4%; R_f: 8,4.

Пример получения 11. Синтез (E)-N-(1-(3-(2,2-дифторэтокси)-4-фторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(3-(2,2-дифторэтокси)-4-фторфенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,03 г; 7,59%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,20 (tt, J=56,0, 3,6 Гц, 1H), 5,49-5,21 (m, 2H), 4,37 (dt, J=14,6, 3,6 Гц, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,72 (d, J=5,9 Гц, 2H), 2,67 (dd, J=8,8, 6,5 Гц, 2H), 2,17 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,30-1,08 (m, 4H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₁₉H₂₂F₃N₃O₅S: 461,46; измеренная масса: 462,05 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 98,0%; R_f: 7,4.

Пример получения 12. Синтез (E)-N-(1-(3-(циклопентилметокси)-4-фторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(3-(циклопентилметокси)-4-фторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,08 г; 12,3%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,23 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,29-7,16 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 3,90 (d, J=6,8 Гц, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,36-3,20 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 4H), 1,39-1,04 (m, 6H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₃H₃₀FN₃O₅S: 479,57; измеренная масса: 480,20 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 98,3%; R_f: 8,6.

Пример получения 13. Синтез (E)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(1-(4-фторо-3-(неопентилокси)фенил)циклопропил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(4-фторо-3-(неопентилокси)фенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,045 г; 15%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,8 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,25 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=11,4, 8,5 Гц, 1H), 5,41 (d, J=15,4 Гц, 1H), 5,29-5,19 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 6H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,23 (d, J=4,7 Гц, 3H), 1,09 (t, J=3,6 Гц, 2H), 1,01 (s, 9H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₂H₃₀FN₃O₅S: 467,56; измеренная масса: 468,05 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 98,7%; R_f: 8,5.

Пример получения 14. Синтез (E)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(1-(4-фторо-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)циклопропил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(4-фторо-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,035 г; 5,32%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,8 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,25-7,08 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 5,37-5,31 (m, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,88 (d, J=7,1 Гц, 4H), 3,51 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,38-1,03 (m, 8H), 0,90-0,76 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₂₈FN₃O₆S: 469,53; измеренная масса: 491,75 (M+Na); чистота по ВЭЖХ: 97,5%; R_f: 6,8.

Пример получения 60. Синтез (E)-N-(1-(3-(2,2-дифторэтокси)фенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(3-(2,2-дифторэтокси)фенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-дион по аналогии со способом, описанным выше в

примере получения 3.

Выход: 0,076 г; 19%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,8 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H), 6,88-6,74 (m, 1H), 6,34 (tt, J=56,0, 3,7 Гц, 1H), 5,45-5,33 (m, 1H), 5,32-5,20 (m, 1H), 4,28 (dt, J=14,8, 3,6 Гц, 2H), 3,89-3,75 (m, 2H), 3,72 (d, J=5,7 Гц, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,30-1,14 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₁₉H₂₃F₂N₃O₅S: 443,47; измеренная масса: 443,75 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 98,0%; R_f: 7,3.

Пример получения 57. Синтез (E)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(1-(3-изобутоксифенил)циклопропил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(3-изобутоксифенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,06 г; 11%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,8 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,19 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,92 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,80-6,72 (m, 1H), 5,39-5,35 (m, 1H), 5,28-5,16 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 6H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,16-2,13 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,30-1,03 (m, 4H), 0,97 (d, J=6,5 Гц, 6H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₂₉N₃O₅S: 435,54; измеренная масса: 435,85 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 93,4%; R_f: 8,0.

Пример получения 58. Синтез (E)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)фенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(3-(циклопропилметокси)фенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,11 г; 16,3%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,8 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,17 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=8,0, 2,6 Гц, 1H), 5,36-5,31 (m, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,70 (d, J=5,8 Гц, 2H), 2,59 (dd, J=9,8, 6,1 Гц, 2H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 3H), 1,06-1,00 (m, 2H), 0,60-0,50 (m, 2H), 0,30-0,26 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₂₇N₃O₅S: 433,52; измеренная масса: 434,10 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 99,5%; R_f: 7,6.

Пример получения 5. Синтез N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (E)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,09 г; 90%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=11,3, 8,4 Гц, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 4H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 1,42-1,03 (m, 11H), 0,65-0,60 (m, 2H), 0,38-0,32 (d, J=5,0 Гц, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₂₈FN₃O₅S: 453,53; измеренная масса: 454,10 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 99,3%; R_f: 7,9.

Пример получения 7. Синтез 5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (E)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,045 г; 56%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=11,3, 8,4 Гц, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 4H), 3,12 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,54-2,50 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,35-1,14 (m, 4H), 1,11-0,95 (m, 10H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₃₀FN₃O₅S: 455,55; измеренная масса: 456,20 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 99,4%; R_f: 8,2.

Пример получения 9. Синтез N-(1-(3-(циклобутилметокси)-4-фторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (E)-N-(1-(3-(циклобутилметокси)-4-фторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,06 г; 60%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,24 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=11,4, 8,4 Гц, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 4,02 (d, J=6,7 Гц, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,12 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,96-1,75 (m, 4H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,36-0,98 (m, 8H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₂H₃₀FN₃O₅S: 467,56; измеренная масса: 468,10 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 99,2%; R_f: 8,3.

Пример получения 35. Синтез N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (E)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,025 г; 40,2%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,25 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=11,4, 8,4 Гц, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 3,94-3,80 (m, 4H), 3,12 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,63-2,47 (m,

2H), 2,35-2,30 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,68-0,97 (m, 16H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для: $C_{23}H_{32}FN_3O_5S$: 481,58; измеренная масса: 482,15 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 95,8%; R_f : 8,7.

Пример получения 36. Синтез N-(1-(3-(2,2-дифторэтокси)-4-фторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (E)-N-(1-(3-(2,2-дифторэтокси)-4-фторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,05 г; 83,3%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,40 (tt, J=56,0, 3,3 Гц, 1H), 4,37 (dt, J=14,6, 3,5 Гц, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,11 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,62-2,53 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,36-1,00 (m, 8H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $C_{19}H_{24}F_3N_3O_5S$: 463,47; измеренная масса: 464,07 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 97,1%; R_f : 7,4.

Пример получения 37. Синтез 5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-неопентилокси)фенил)циклопропил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (E)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-неопентилокси)фенил)циклопропил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,022 г; 73,3%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,25 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=11,4, 8,4 Гц, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,12 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,54-2,51 (m, 2H), 1,42-1,38 (m, 2H), 1,36-1,16 (m, 8H), 1,01 (s, 9H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $C_{22}H_{32}FN_3O_5S$: 469,57; измеренная масса: 470,15 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 95,4%; R_f : 8,7.

Пример получения 38. Синтез 5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)циклопропил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (E)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)циклопропил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,022 г; 73,3%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,11 (t, J=10,0 Гц, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,11 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,54 (dd, J=6,6, 4,1 Гц, 2H), 1,47-1,45 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,33-1,14 (m, 8H), 1,05-0,98 (m, 4H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $C_{21}H_{30}FN_3O_6S$: 471,54; измеренная масса: 470 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 98,1%; R_f : 7,0.

Пример получения 75. Синтез (R,E)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)фенил)пропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)фенил)пропил)бут-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,095 г; 17,6%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,8 (s, 1H), 7,73 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,20 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,96 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 5,37-5,32 (m, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,89-3,62 (m, 6H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,76-1,55 (m, 2H), 1,23-1,20 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,61-0,50 (m, 2H), 0,38-0,26 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $C_{21}H_{29}N_3O_5S$: 435,54; измеренная масса: 434,20 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 99,1%; R_f : 7,7.

Пример получения 76. Синтез N-(1-(3-(циклопропилметокси)фенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (E)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)фенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,082 г; 68%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,19 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (t, J=1,9 Гц, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,76 (dd, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,79 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,12 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,54-2,51 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 3H), 1,36-0,95 (m, 8H), 0,61-0,50 (m, 2H), 0,35-0,26 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $C_{21}H_{29}N_3O_5S$: 435,54; измеренная масса: 436,19 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 98,0%; R_f : 7,5.

Пример получения 78. Синтез N-(1-(3-(2,2-дифторэтокси)фенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (E)-N-(1-(3-(2,2-дифторэтокси)фенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пропан-2-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,082 г; 68%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,25 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,38 (tt, J=56,0, 3,6 Гц, 1H), 4,29 (dt, J=14,7, 3,5 Гц, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,14 (t, J=9,5, 7,1 Гц, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 4H), 1,09-1,04 (m, 4H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $C_{19}H_{25}F_2N_3O_5S$: 445,48; измеренная масса: 446,10 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 96,7%; R_f : 7,3.

Пример процедуры получения 2-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)пропан-2-ола (XV).

К раствору соединения VI (11,0 г; 49,3 ммоль) в сухом ТГФ (280 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор CH_3MgBr (1,4 М раствор в ТГФ, 176,0 мл; 246,6 ммоль) в атмосфере азота при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (EtOAc). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения XV.

Выход: 10,13 г; неочищенный, ЖХ/МС: 225,45 (M+1).

Пример процедуры получения 4-(2-азидопропан-2-ил)-2-(циклопропилметокси)-1-фторбензола (XVI).

К раствору соединения XV (10,13 г; 45,8 ммоль) в сухом дихлорметане (ДХМ) (200 мл) добавляли при перемешивании NaN_3 (27,00 г; 406,8 ммоль) и трифторуксусная кислота (ТФУ) (50 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения XVI.

Выход: 10,10 г; неочищенный; ПМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,10-6,99 (m, 2H), 6,96-6,93 (m, 1H), 3,91 (d, J=7,0 Гц, 2H), 1,62-1,56 (m, 6H), 1,38-1,19 (m, 2H), 0,71-0,57 (m, 2H), 0,42-0,28 (m, 2H).

Пример процедуры получения 2-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)пропан-2-амин (XVII).

К раствору соединения XVI (10,0 г; 40,11 ммоль) в метаноле (150 мл) при перемешивании добавляли 10% Pd/C (4,0 г) и перемешивали в атмосфере водорода (давление баллона) при комнатной температуре в течение 24 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на хроматографической колонке при помощи 5% метанола в дихлорметане с получением соединения XVII.

Выход: 4,1 г; 45,8%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,28 (dd, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,11-6,96 (m, 2H), 3,89 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 0,60-0,58 (m, 2H), 0,34-0,32 (m, 2H).

Пример процедуры получения N-2-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)пропан-2-ил)бут-3-ен-1-сульфонамида (XVIII).

К раствору соединения XVII (1,0 г; 4,47 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) при перемешивании добавляли Et_3N (1,87 г; 13,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После этого добавляли по каплям соединение V (1,17 г; 7,61 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на системе Combiflash при помощи 15% смеси этилацетат/гексан с получением соединения XVIII.

Выход: 1,04 г; 64,8%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,48 (s, 1H), 7,26 (td, J=7,9, 7,4, 2,3 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=11,3, 8,5 Гц, 1H), 7,05-7,0 (m, 1H), 5,78-5,63 (m, 1H), 5,04-4,94 (m, 2H), 3,90 (dd, J=7,3, 4,6 Гц, 2H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,30 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,59 (d, J=3,2 Гц, 6H), 1,24 (td, J=7,8, 4,0 Гц, 1H), 0,63-0,52 (m, 2H), 0,42-0,31 (m, 2H).

Пример получения 44. Синтез (E)-N-(2-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)пропан-2-ил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(2-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)пропан-2-ил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,095 г; 20,65%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,8 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (dd, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=11,2, 8,5 Гц, 1H), 7,06-6,97 (m, 1H), 5,56-5,53 (m, 1H), 5,39-5,36 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,70-3,68 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,24-1,20 (m, 1H), 0,63-0,53 (m, 2H), 0,37-0,29 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 453,53; измеренная масса: 471,25 (M+H₂O); чистота по ВЭЖХ: 99,8%; R_f: 8,0.

Пример получения 48. Синтез (E)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-изобутоксифенил)пропан-2-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(2-(4-фторо-3-изобутоксифенил)пропан-2-ил)бут-3-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,056 г; 11%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,8 (s, 1H), 7,49 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=11,3, 8,1 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=7,7, 4,0 Гц, 1H), 5,54-5,51 (m, 1H), 5,37-5,34 (m, 1H), 3,89-3,73 (m, 6H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,30-2,26 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 0,99 (d, J=6,6 Гц, 6H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 455,55; измеренная масса: 454,20 (M+H₂O); чистота по ВЭЖХ: 98,9%; R_f: 8,2.

Пример получения 81. Синтез N-(2-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)пропан-2-ил)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(2-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)пропан-2-ил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,05 г; 71,4%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 (dd, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=11,3, 8,5 Гц, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 4H), 3,21-3,13 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 1,56-1,54 (m, 8H), 1,40-1,38 (m, 2H), 1,31-1,12 (m, 3H), 0,63-0,53 (m, 2H), 0,38-0,29 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₃₀FN₃O₅S: 455,55; измеренная масса: 473,15 (M+H₂O); чистота по ВЭЖХ: 94,7%; R_f: 7,9.

Пример получения 86. Синтез 5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-изобутоксифенил)пропан-2-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из 5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-изобутоксифенил)пропан-2-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,028 г; 70%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,12 (dd, J=11,4, 8,4 Гц, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,81 (d, J=6,5 Гц, 2H), 3,17 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,56-1,54 (m, 8H), 1,40-1,37 (m, 2H), 1,20-1,00 (m, 2H), 0,99 (d, J=6,6 Гц, 6H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₃₂FN₃O₅S: 457,56; измеренная масса: 479,85 (M+Na); чистота по ВЭЖХ: 96,3%; R_f: 8,2.

Пример процедуры получения N-аллилцианамида (XIX).

К раствору метил-L-аланината (5,0 г; 35 ммоль) в сухом ACN (25 мл) при перемешивании добавляли Et₃N (10,0 г; 71,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После этого добавляли по каплям 3-бромпроп-1-ен (0,176 г; 1,14 ммоль) в ACN (25 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на хроматографической колонке 10% смесью метанол/дихлорметан с получением соединения XIX.

Выход: 0,8 г; 15,6%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,80 представляет собой 5,77 (m, 1H), 5,22-4,98 (m, 2H), 4,03 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,35-3,10 (m, 3H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,17 (dd, J=7,1, 5,3 Гц, 5H).

Пример процедуры получения метил N-аллил-N-циано-L-аланината (XX).

К раствору соединения XIX (0,8 г; 5,5 ммоль) в Et₂O (10 мл) при перемешивании по каплям добавляли BrCN (7,11 г; 0,31 ммоль) и NaHCO₃ (1,40 г; 16,6 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали при помощи Et₂O. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения XX.

Выход: 0,8 г; неочищенный, ЯМР: ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,84-5,81 (m, 1H), 5,36-5,21 (m, 2H), 3,93 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,79-3,58 (m, 5H), 1,46-1,34 (m, 3H).

Пример процедуры получения (S)-1-аллил-5-метилимидазолидин-2,4-диона (XXI).

К раствору соединения XX (0,8 г; 4,7 ммоль) в толуоле (8 мл) при перемешивании добавляли дибутилфосфат (2,5 мл; 1,1 ммоль) и реакционную смесь выдерживали при температуре флегмы в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в смеси Et₂O/гексан (2:8 мл), а твердый осадок отфильтровывали и очищали путем растирания с холодным гексаном с получением соединения XXI.

Выход: 0,25 г; 34%; ЯМР: ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,80 (s, 1H), 5,80 представляет собой 5,77 (m, 1H), 5,27-5,11 (m, 2H), 4,14-3,94 (m, 2H), 3,70 (dd, J=16,1, 6,3 Гц, 1H), 1,41-1,22 (m, 3H).

Пример получения 15. Синтез (R,E)-N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил-5-5-(метил-2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида и (R)-1-аллил-5-метилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,028 г; 18%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,8 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,48-5,36 (m, 1H), 5,24-5,20 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 2H), 2,19-1,95 (m, 4H), 1,29-1,12 (m, 4H), 1,07 (s, 2H), 1,01-0,94 (m, 6H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₂H₃₀FN₃O₅S: 467,56; измеренная масса: 468,15 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 94,7%; R_f: 8,2.

Пример получения 16. Синтез (S,E)-N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)-5-(5-метил-2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида и (S)-1-аллил-5-метилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,025 г; 18%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,8 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,28-7,06 (m, 2H), 6,92 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,49-5,37 (m, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 4,05-3,87 (m, 2H), 3,81 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,53-3,50 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 3H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 5H), 1,09-1,04 (m, 2H), 0,99 (d, J=6,6 Гц, 6H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₂H₃₀FN₃O₅S: 467,56; измеренная масса: 468,20 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 99,8%; R_f: 8,2.

Пример получения 17. Синтез (R,E)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-циклопропил-5-(5-метил-2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида и (R)-1-аллил-5-метилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, выше описанным в примере получения 3.

Выход: 0,038 г; 14%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,8 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,20 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=11,4, 8,4 Гц, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 5,49-5,37 (m, 1H), 5,30-5,18 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 4H), 3,53 (dd, J=15,6, 6,9 Гц, 1H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,29-1,17 (m, 6H), 1,11-1,03 (m, 2H), 0,63-0,53 (m, 2H), 0,38-0,29 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₂H₂₈FN₃O₅S: 465,54; измеренная масса: 466,15 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 99,9%; R_f: 7,8.

Пример получения 18. Синтез (R,E)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-циклопропил-5-(5-метил-2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)циклопропил-5-(5-метил-2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)бут-3-ен-1-сульфонамида и (S)-1-аллил-5-метилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,06 г; 23%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,8 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,26 (dt, J=7,9, 7,4, 2,3 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=11,3, 8,5 Гц, 1H), 7,05-7,0 (m, 1H), 5,45-5,38 (m, 1H), 5,12-5,08 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 4H), 3,37-3,25 (m, 1H), 2,59 (t, J=7,8 Гц, 2H), 2,15 (t, J=7,7 Гц, 2H), 1,26-1,17 (m, 6H), 1,08-1,04 (m, 2H), 0,63-0,53 (m, 2H), 0,36-0,30 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₂H₂₈FN₃O₅S: 465,54; измеренная масса: 464,20 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 99,4%; R_f: 7,7.

Пример получения 71. Синтез (R)-N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)-5-(2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,022 г; 62%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (d, J=11,1 Гц, 1H), 8,19 (d, J=13,7 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=11,4, 8,3 Гц, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,01-3,38 (m, 1H), 3,81 (d, J=6,6 Гц, 2H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 3H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,49-1,18 (m, 8H), 1,11-0,92 (m, 11H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₂H₃₂FN₃O₅S: 469,57; измеренная масса: 470,20 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 92,2%; R_f: 8,5.

Пример получения 72. Синтез (S)-N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)-5-(5-метил-2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,042 г; 83,6%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,25 (dd, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=11,4, 8,4 Гц, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 4,01-3,39 (m, 1H), 3,81 (d, J=6,6 Гц, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,36-1,18 (m, 8H), 1,11-0,95 (m, 7H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₂H₃₂FN₃O₅S: 469,57; измеренная масса: 470,2 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 98,0%; R_f: 8,3.

Пример получения 73. Синтез (R)-N-(1-(3-циклопропилметокси)-4-фторфенил)-циклопропил)-5-(5-метил-2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)бут-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,02 г; 80,0%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,7 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,11 (t, J=10,1 Гц, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,88 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,51-2,40 (m, 2H), 1,41-1,38 (m, 2H), 1,28-1,17 (m, 9H), 1,04-1,00 (m, 4H), 0,60-0,55 (m, 2H), 0,32-0,30 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₂H₃₀FN₃O₅S: 467,56; измеренная масса: 468,20 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 94,1%; R_f: 7,7.

Пример получения 74. Синтез (S)-N-(1-(3-циклопропилметокси)-4-фторфенил)циклопропил)-5-(5-метил-2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (S,E)-N-(1-(4-фторо-3-изобутоксифенил)циклопропил)-5-(5-метил-2,4-диоксиимидозолидин-1-ил)пент-3-ен-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,035 г; 77,7%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,7 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=11,4, 8,2 Гц, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,88 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 2H), 1,48-1,18 (m, 12H), 1,05-1,02 (m, 2H), 0,59-0,54 (m, 2H), 0,33-0,31 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₂H₃₀FN₃O₅S: 467,56; измеренная масса: 468,15 (M+H); чистота по ВЭЖХ: 96,9%; R_f: 7,7.

Пример процедуры получения 3-(циклопропилметокси)-4-фторо-N-метокси-N-метилбензамида (XXII).

К смеси 3-(циклопропил)-4-фторбензойной кислоты (10,12 г; 4,80 ммоль) в ДМФА (131 мл) при 0°C добавляли при перемешивании N,O-диметилгидроксиламин (5,63 г; 5,70 ммоль), НОВт (7,69 г; 5,70 ммоль), Et₃N (8,75 мл; 6,20 ммоль) и EDCI·HCl (13,85 г; 7,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 40% смесью этилацетат/гексан с получением соединения XXII.

Выход: 10,5 г; 86,1%; ПМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,24 (m, 2H), 7,08 (dd, J=10,9, 8,4 Гц, 1H), 3,90 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,37-1,23 (m, 1H), 0,72-0,59 (m, 2H), 0,43-0,29 (m, 2H).

Пример процедуры получения 1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)пропан-1-она (XXIII).

К раствору соединения XXII (10,5 г; 41,40 ммоль) в сухом ТГФ (158 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор CH₃CH₂MgBr (1,0 М раствор в ТГФ, 34,5 мл; 103,0 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 25% смесью этилацетат/гексан с получением соединения XXIII.

Выход: 7,58 г; 82,3%; МС/ИЭР (m/z): 222,85 (M+H).

Пример процедуры получения 4-(бут-1-ен-2-ил)-2-(циклопропилметокси)-1-фторбензола (XXIV).

К раствору Ph₃PCH₃Br (17,93 г; 50,2 ммоль) в сухом ТГФ (120 мл) при перемешивании добавляли NaHMDS (1М в ТГФ 50 мл; 50,2 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре. По каплям добавляли соединение XXIII (6,2 г; 27,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 5% смесью этилацетат/гексан с получением соединения XXIV.

Выход: 5,6 г; 91,2%; ПМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,06-6,88 (m, 3H), 5,19 (s, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 3,89 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,46 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,33-1,30 (m, 1H), 1,09 (td, J=7,4, 1,3 Гц, 3H), 0,70-0,58 (m, 2H), 0,43-0,32 (m, 2H).

Пример процедуры получения (S)-2-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)бутан-1,2-диола (XXV).

К смеси соединения XXIV (3,0 г; 13,6 ммоль) в трет-бутаноле (48 мл) и воды (48 мл) добавляли AD-mix-α (18,0 г) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили безводным Na₂SO₄ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 35% смесью этилацетат/гексан с получением соединения XXV.

Выход: 2,8 г; 80,92%; ПМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,13-7,00 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 1H), 3,90 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,81 (dd, J=11,1, 4,6 Гц, 1H), 3,67 (dd, J=11,0, 8,0 Гц, 1H), 2,54 (s, 1H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,58 (dd, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 1,29-1,27 (m, 2H), 0,77 (dd, J=8,0, 6,8 Гц, 3H), 0,70-0,58 (m, 2H), 0,37 (t, J=5,2 Гц, 2H).

Пример процедуры получения (S)-2-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-1-(метилсульфонил)бутан-2-ола (XXVI).

К раствору соединения XXV (0,86 г; 3,38 ммоль) и Et₃N (0,711 мл; 5,07 ммоль) в сухом дихлорметане (8,6 мл) при перемешивании добавляли мезилхлорид (0,31 мл; 4,06 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь гасили раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения XXVI. Выход: 1,0 г; неочищенный.

Пример процедуры получения (S)-1-азидо-2-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-бутан-2-ола (XXVII).

К раствору соединения XXVI (0,75 г; 2,20 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) при перемешивании добавляли азид натрия (0,586 г; 9,02 ммоль) и перемешивали при температуре 90°C в течение 12 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и

продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 35% смесью этилацетат/гексан с получением соединения XXVII.

Пример процедуры получения (S)-1-амино-2-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-бутан-2-ола (XXVIII):

К раствору соединения XXVII (0,3 г, 10,7 ммоль) в этаноле (6 мл) при перемешивании добавляли 10% Pd/C (0,06 г) и перемешивали в атмосфере водорода (давление баллона) при комнатной температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 40% смесью этилацетат/гексан с получением соединения XXVII.

Выход: 0,097 г; 34,7%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,15-7,05 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,87 (d, J=7,1 Гц, 2H), 2,79 (d, J=13,1 Гц, 1H), 2,70 (d, J=13,1 Гц, 1H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 1H), 0,68-0,50 (m, 5H), 0,40-0,26 (m, 2H).

Пример процедуры получения (S)-N-(2-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-гидроксибутил)проп-2-ен-1-сульфонамида (XXIX):

К раствору соединения XVIII (1 г; 7,1 ммоль) в сухом дихлорметане (25 мл) при перемешивании добавляли Et_3N (3,0 г; 2,1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После этого добавляли по каплям соединение V (1,49 г; 1,0 ммоль) в дихлорметане (25 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 20-30% смесью этилацетат/гексан с получением соединения XXIX.

Выход: 0,8 г; 32%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,16 представляет собой 7,11 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,70 (t, J= 6,0 Гц, 1H), 5,72-5,69 (m, 1H), 5,34-5,25 (m, 2H), 4,94 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,39-3,15 (m, 1H), 1,74 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,25-1,21 (m, 2H), 0,66-0,52 (m, 5H), 0,33 (t, J=4,3 Гц, 2H).

Пример получения 97. Синтез (S,E)-N-(2-(3-циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-гидроксибутил)-4-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)бут-2-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (S)-N-(2-(3-циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-гидроксибутил)проп-2-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,037 г; 7,1%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,8 (s, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 5,71-5,68 (m, 1H), 5,53-5,50 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,88-3,84 (m, 6H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,22-1,20 (m, 1H), 0,65-0,54 (m, 5H), 0,33-0,30 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$: 469,53; измеренная масса: 492,20 (M+Na); чистота по ВЭЖХ: 96,5%; R_f : 7,7

Пример получения 82. Синтез (S,E)-4-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-изобутоксифенил)-2-гидроксибутил)бут-2-ен-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (S,E)-4-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-N-(2-(4-фторо-3-изобутоксифенил)-2-гидроксибутил)бут-2-ен-1-сульфонамида и 1-аллилимидазолидин-2,4-диона по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 3.

Выход: 0,022 г; 3,67%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,8 (s, 1H), 7,18-7,06 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,77 (t, J=6,3 Гц, 1H), 5,70-5,67 (m, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,87-3,77 (m, 6H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 2H), 0,98 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,60 (t, J=7,4 Гц, 3H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$: 471,54; измеренная масса: 489,30 (M+H₂O); чистота по ВЭЖХ: 94,7%; R_f : 7,9.

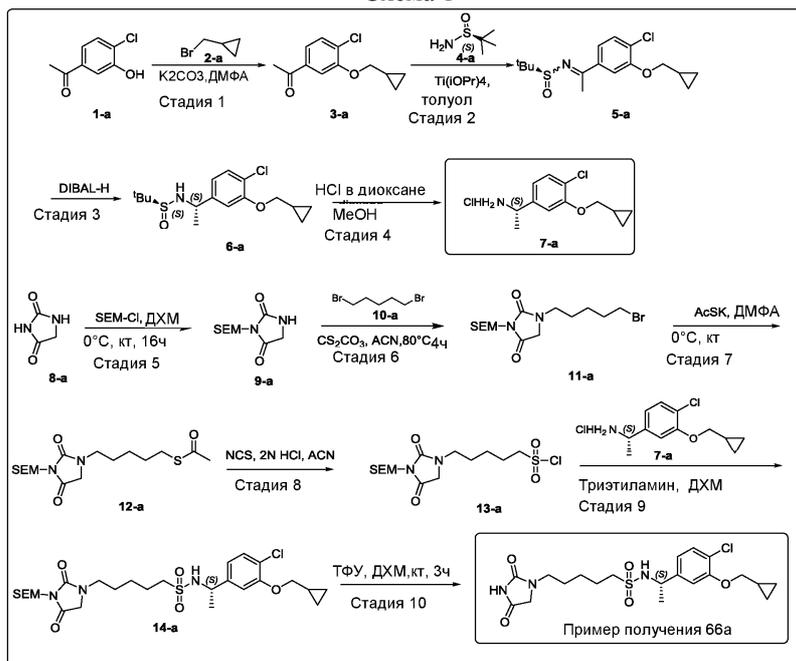
Пример получения 98. Синтез (S)-N-(2-(3-циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-гидроксибутил)-4-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)бутан-1-сульфонамида.

Указанное в заголовке соединение получали из (S,E)-N-(2-(3-циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-гидроксибутил)-4-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)бутан-1-сульфонамида по аналогии со способом, описанным выше в примере получения 1.

Выход: 0,06 г; 48%; ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,7 (s, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,65 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,89-3,86 (m, 4H), 3,20-3,17 (m, 4H), 2,89-2,86 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 4H), 1,29-1,13 (m, 1H), 0,60-0,56 (m, 5H), 0,33-0,30 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$: 465,54; измеренная масса: 470,25 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 97,9%; R_f : 7,3.

Пример получения 66а. Синтез (S)-N-(1-(4-хлоро-(3-циклопропилметокси)фенил)этил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида

Схема 1



Стадия 1. Синтез 1-(4-хлоро-3-(циклопропилметокси)фенил)этан-1-она (3-а).

К раствору соединения 1-а (3,0 г; 17,6 ммоль) в ДМФА (25 мл) при перемешивании добавляли K_2CO_3 (7,3 г; 52,9 ммоль), а затем (бромметил)циклопропан (2,8 г; 21,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Комбинированный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3-а (3,2 г; неочищенное).

Стадия 2. Синтез N-(1-(4-хлоро-3-(циклопропилметокси)фенил)этилен)-2-метилпропан-2-сульфонамида (5-а).

К раствору соединения 3-а (3,2 г; 14,2 ммоль) и соединения 4-а (2,5 г; 21,4 ммоль) в сухом толуоле (150 мл) при перемешивании добавляли $Ti(O^iPr)_4$ (8,1 г; 28,5 ммоль). Полученную смесь нагревали при температуре $90^\circ C$ в течение 16 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, гасили водой и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 10% смесью этилацетат/гексан с получением соединения 5-а (2,4 г; неочищенное). ЖХ/МС: 327,95 (M+1).

Стадия 3. Синтез (S)-N-((S)-1-(4-хлоро-3-(циклопропилметокси)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6-а).

К раствору DIBAL-H (1 М раствор в толуоле, 22 мл; 22,0 ммоль) в сухом толуоле (10 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор соединения 5-а (2,4 г; 7,33 ммоль) в толуоле (10 мл) при $-78^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 10% смесью этилацетат/гексан с получением соединения 6-а (1,6 г; 66%). ЖХ/МС: 330,1 (M+1).

Стадия 4. Синтез (S)-1-(4-фторо-3-пропоксифенил)этан-1-амин гидрохлорида (7-а).

К раствору соединения 6-а (1,6 г; 4,86 ммоль) в метаноле (15 мл) при перемешивании добавляли 4 М HCl в диоксане (2,4 мл; 9,72 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали путем растирания с диэтиловым эфиром с получением соединения 7-а (0,9 г; 75%). ЖХ/МС: 208,9 (M-18).

ПМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (s, 3H), 7,42 (d, J=8,7 Гц 1H), 7,20 (s, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,96 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,45-1,42 (s, 3H), 1,28-1,0 (m, 2H), 0,62-0,56 (m, 2H), 0,38-0,34 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез 3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазолидин-2,4-диона (9-а).

К раствору соединения 8-а (6,0 г; 60,0 ммоль) и DIPEA (30 мл; 180 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл) при перемешивании добавляли SEM-Cl (12,7 мл; 72,0 ммоль) при $0^\circ C$ в течение 1 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного расхода-

ния соединения 8-а. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 (150 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали с помощью 2 н. HCl (75 мл×2) и соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 9-а (9,2 г; неочищенное).

ПМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 4,98 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 2H), 0,98-0,95 (m, 2H), 0,09 (s, 9H).

Стадия 6. Синтез (1-(5-бромопентил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазолидин-2,4-диола (11-а).

К раствору соединения 9-а (3,0 г; 13,0 ммоль) в ACN (50 мл) при перемешивании добавляли CS_2CO_3 (12,7 г; 39,1 ммоль), а затем соединение 10-а (6,0 г; 26,0 ммоль), и перемешивали при 80°C в течение 4 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). По завершении реакции смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток разводили насыщенным водным раствором (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл×2). Органический экстракт в указанном порядке промывали соевым раствором (150 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения 11-а (2,8 г; 56%).

ПМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 4,73 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,52-3,50 (m, 4H), 3,22-3,20 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 2H), 0,88-0,82 (m, 2H), 0,09 (s, 9H).

Стадия 7. Синтез S-(5-(2,4-диоксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазолидин-1-ил)пентил)этанэтиоата (12-а).

К раствору соединения 11-а (2,8 г; 7,38 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли AcSK (1 мл; 8,86 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. После израсходования исходных веществ реакционную смесь разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (75 мл×3). Органический экстракт промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 12-а (2,6 г; неочищенное). На следующей стадии его использовали без очистки.

Стадия 8. Синтез 5-(2,4-диоксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонилхлорида (13-а).

К раствору соединения 12-а (2,6 г; 6,87 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) при перемешивании добавляли 2 N HCl (4 мл) при 0°C . Затем в смесь добавляли по частям N-хлорсукцинимид (3,67 мл; 27,5 ммоль) в течение 30 мин, реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После израсходования соединения 12-а реакционную смесь гасили ледяной водой (150 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (150 мл×2). Объединенный органический экстракт промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл) и соевым раствором (75 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 13-а в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1,9 г; 69,3%).

ПМР (400 МГц, DMCO) δ 4,90 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 2,13-2,0 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,27-1,23 (m, 2H), 0,96-0,92 (m, 2H), 0,004 (s, 9H).

Стадия 9. Синтез S-N-(1-(4-хлоро-3-(циклопропилметокси)фенил)этил)-5-(2,4-диоксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида (14-а).

К раствору HCl -соли соединения 7-а (0,2 г; 0,76 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (0,25 мл; 2,28 ммоль) при 0°C и перемешивали. К этой смеси добавляли по каплям соединение 13-а (0,33 г; 0,83 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 0°C в течение 25 мин и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 7-а. Реакционную смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 (25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (25 мл×2) и соевым раствором (25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле с использованием 15-20% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 14-а в виде грязно-белого твердого вещества (0,155 г; 34%). ЖХ/МС: 588,05 (M+1).

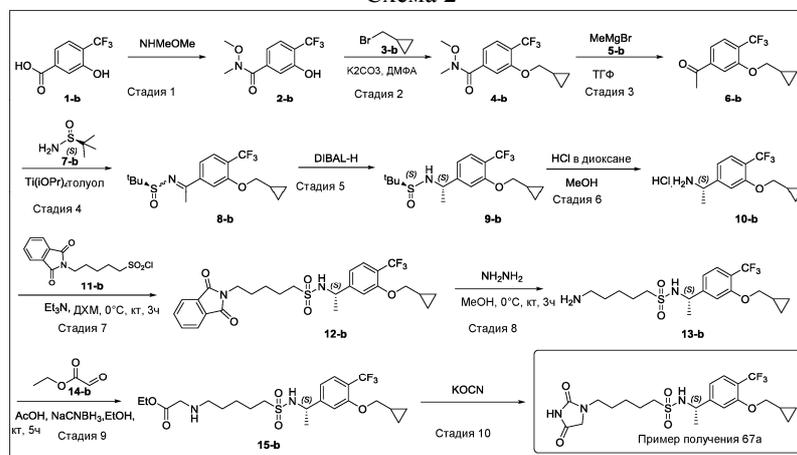
Стадия 10. Синтез (S)-N-(1-(4-хлоро-(3-циклопропилметокси)фенил)этил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида (пример получения 66а).

К раствору соединения 14-а (0,15 г; 0,52 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при перемешивании добавляли ТФУ (0,3 г; 0 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 14-а. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органический экстракт последовательно промывали водой (50 мл×2) и соевым раствором (10 мл), а затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения из примера получения 66а в виде липкого твердого вещества белого цвета (75 мг, выход 64%).

ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,40- 4,35 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 4H), 3,12 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 1H), 1,59-1,38 (m, 2H), 1,38-0,99 (m, 8H), 0,58 (d, J=7,8 Гц, 2H), 0,35 (d, J=7,6 Гц, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₀H₂₈ClN₃O₅S: 457,97, измеренная масса: 456,05 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 97,7 %.

Пример получения 67а. Синтез (S)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-(трифторметил)-фенил)этил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида.

Схема 2



Стадия 1. Синтез 3-гидрокси-N-метокси-N-метил-4-(трифторметил)бензамида (2-b).

К раствору соединения 1-b (3,5 г; 16,9 ммоль) в дихлорметане (35 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (4,72 г; 33,9 ммоль), затем N,O-диметилгидроксиламин·HCl (1,98 г; 20,3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли EDC·HCl (EDC - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид) (4,88 г; 25,4 ммоль) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2-b (2,0 г; неочищенный). ЖХ/МС: 250,15 (M+1).

Стадия 2. Синтез 3-(циклопропилметокси)-N-метокси-N-метил-4-(трифторметил)бензамида (4-b).

К раствору соединения 2-b (2,0 г; 8,03 ммоль) в ДМФА (20 мл) при перемешивании добавляли K₂CO₃ (2,21 г; 16,0 ммоль), а затем (бромметил)циклопропан (0,9 мл; 9,63 ммоль) и реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 25-30% смесью этилацетат/гексан с получением соединения 4-b (1,0 г; 40%). ЖХ/МС: 304,05 (M+1).

Стадия 3. Синтез 1-(3-(циклопропилметокси)-4-(трифторметил)фенил)этан-1-она (6-b).

К раствору соединения 4-b (0,7 г; 2,31 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) при перемешивании добавляли метилмагнийбромид (3,0 M в ТГФ, 1,5 мл; 4,62 ммоль) при -10°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 10% смесью этилацетат/гексан с получением соединения 6-b (0,4 г; 67,4%). ЖХ/МС: 259,20 (M+1).

Стадия 4. Синтез (S)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-(трифторметил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8-b).

К раствору соединения 6-b (0,4 г; 1,55 ммоль) и соединения 7-b (0,3 г; 2,48 ммоль) в сухом толуоле (10 мл) при перемешивании добавляли Ti(OⁱPr)₄ (1,32 г; 4,65 ммоль). Полученную смесь нагревали с дефлегмированием в течение 16 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 10% смесью этилацетат/гексан с получением соединения 8-b (0,33 г; 60%). ЖХ/МС: 362,1 (M+1).

Стадия 5. Синтез (S)-N-((S)-1-(3-(циклопропилметокси)-4-(трифторметил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (9-b).

К раствору DIBAL-H (1M раствор в толуоле, 1,85 мл; 2,77 ммоль) в сухом толуоле (5 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор соединения 8-b (0,33 г; 0,92 ммоль) в толуоле (5 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили

по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 9-b (0,33 г; неочищенное). ЖХ/МС: 364,15 (M+1).

Стадия 6. Синтез (S)-1-(3-(циклопропилметокси)-4-(трифторметил)фенил)этан-1-амингидрохлорида (10-b).

К раствору соединения 9-b (0,33 г; 0,91 ммоль) в метаноле (8 мл) при перемешивании добавляли 4 M HCl в диоксане (0,5 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали растированием с диэтиловым эфиром с получением соединения 10-b (0,14 г; 53%). ЖХ/МС: 261,1 (M+1).

Стадия 7. Синтез (S)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-(трифторметил)фенил)этил)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентан-1-сульфонамида (12-b).

К раствору HCl-соли соединения 10-b (0,14 г; 0,48 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (0,24 мл; 2,42 ммоль) при 0°C и перемешивали. К этой реакционной смеси добавляли по каплям соединение 11-b (0,22 г; 0,72 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 0°C в течение 25 мин и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 11-b. Реакционную смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (75 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 15-20% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 12-b в виде грязно-белого твердого вещества (0,17 г; 67%). ЖХ/МС: 539,15 (M+1).

Стадия 8. Синтез (S)-5-амино-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-(трифторметил)фенил)этил)пентан-1-сульфонамида (13-b).

К раствору соединения 12-b (0,17 г; 0,32 ммоль) в метаноле (5 мл) при перемешивании добавляли гидразин гидрат (99%, 0,19 мл; 1,62 ммоль) при 0°C . Затем ледяную баню убирали и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. По завершении реакции метанол удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в 2 н. HCl (6 мл) и промывали диэтиловым эфиром (10 мл \times 3). Водный слой подщелачивали водным раствором аммиака (pH \sim 8) и экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 2). Органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 13-a в форме липкой массы (0,11 г; неочищенное). На следующей стадии его использовали без очистки. ЖХ/МС: 409,2 (M+1).

Стадия 9. Синтез этил-(S)-5-(N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-(трифторметил)фенил)этил)-сульфамоил)пентил)глицината (15-b).

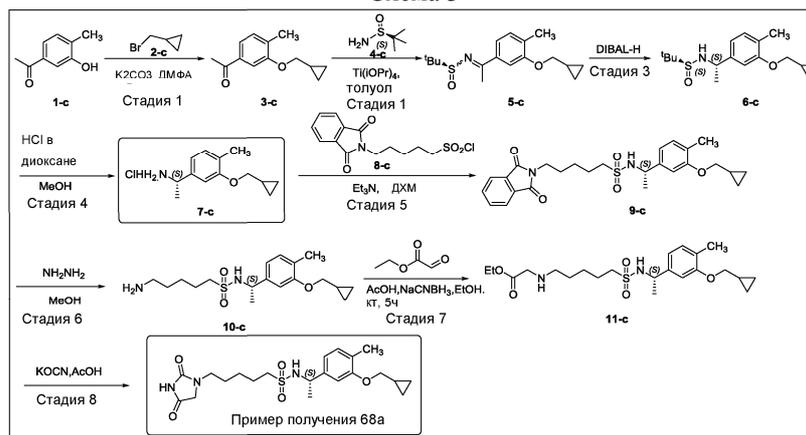
К раствору соединения 13-b (0,11 г; 0,28 ммоль) в этаноле (5 мл) при перемешивании добавляли этил-2-оксоацетат (50%-ный раствор в толуоле, 0,03 мл; 0,31 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли по каплям раствор NaCNBH_3 (20 мг, 0,33 ммоль) в этаноле (3 мл; с содержанием одной капли уксусной кислоты) при комнатной температуре в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали далее в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 13-b. Этанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл \times 2). Органический экстракт последовательно промывали соевым раствором (25 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 15-b (0,04 г; неочищенное). На следующей стадии его использовали без очистки. ЖХ/МС: 495,1 (M+1).

Стадия 10. Синтез (S)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-(трифторметил)фенил)-этил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида (пример получения 67a).

К раствору соединения 15-b (0,04 г; 0,08 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) при перемешивании добавляли KOCN (14 г; 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нагревали при температуре 60°C в течение 12 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл \times 2). Органический экстракт последовательно промывали водой (15 мл \times 2) и соевым раствором (20 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения из примера получения 67a в виде твердого вещества белого цвета (40 г; неочищенный). 40 мг неочищенного вещества очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4 мг соединения из примера получения 67a с чистотой по ВЭЖХ 76%.

Пример получения 68a. Синтез (S)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-метилфенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида

Схема 3



Стадия 1. Синтез 1-(3-(циклопропилметокси)-4-метилфенил)этан-1-она (2-с).

К раствору соединения 1-с (3,0 г; 20,0 ммоль) в ДМФА (50 мл) при перемешивании добавляли K_2CO_3 (8,2 г; 60,0 ммоль), а затем (бромметил)циклопропан (3,2 г; 24 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3-с (3,2 г; неочищенный). ЖХ/МС: 205,05 (M+1).

Стадия 2. Синтез (S)-N-1-(3-(циклопропилметокси)-4-метилфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфонамида (5-с).

К раствору соединения 3-с (3,2 г; 15,6 ммоль) и соединения 4-с (2,8 г; 23,5 ммоль) в сухом толуоле (150 мл) при перемешивании добавляли $Ti(OiPr)_4$ (8,9 г; 31,3 ммоль). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и гасили водой, фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на chromatographic column 10% смесью этилацетат/гексан с получением соединения 5-с (2,8 г; 62%). ЖХ/МС: 308,15 (M+1).

Стадия 3. Синтез (S)-N-((S)-1-(3-(циклопропилметокси)-5-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6-с).

К раствору DIBAL-H (1 M раствор в толуоле, 2,7 мл; 27,3 ммоль) в сухом толуоле (15 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор соединения 5-с (2,8 г; 9,1 ммоль) в толуоле (10 мл) при температуре $-78^\circ C$. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на chromatographic column 10% смесью этилацетат/гексан с получением соединения 6-с (2,0 г; 71%). ЖХ/МС: 310 (M+1).

Стадия 4. Синтез (S)-1-(3-(циклопропилметокси)-5-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида (7-с).

К раствору соединения 6-с (2,0 г; 6,47 ммоль) в метаноле (20 мл) при перемешивании добавляли 4 M HCl в диоксане (3,2 мл; 12,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали растированием с диэтиловым эфиром с получением соединения 7-с (0,9 г; 61%). ЖХ/МС: 207,85 (M+1).

ПМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,60 (s, 3H), 7,10-7,07 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,98-6,88 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 4,05-4,0 (m, 1H), 3,83-3,85 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,46-1,35 (m, 3H), 0,62-0,50 (m, 2H), 0,33-0,23 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез (S)-N-1-(3-(циклопропилметокси)-5-метилфенил)этил)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентан-1-сульфонамида (9-с).

К раствору HCl-соли соединения 7-с (0,3 г; 1,23 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (0,68 мл; 4,89 ммоль) при $0^\circ C$ и перемешивали. К этой реакционной смеси добавляли по каплям соединение 8-с (0,47 г; 1,48 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при $0^\circ C$ в течение 25 мин и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 7-с. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл \times 2). Объединенный органический экстракт промывали водой (50 мл \times 2) и соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 15-20% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 9-с в виде грязно-белого твердого вещества (0,42 г; 70%). ЖХ/МС: 485,2 (M+1).

Стадия 6. Синтез (S)-5-амино-N-(1-(3-(2-циклопропилэтоксид)-4-метилфенил)этил)пентан-1-сульфонамида (10-с).

К раствору соединения 9-h (0,44 г; 0,9 ммоль) в метаноле MeOH (5 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидразина (99%, 227 мл; 4,54 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем ледяную баню убирали, реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 9-с. По ее завершении метанол удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в 2 н. HCl (10 мл) и промывали диэтиловым эфиром (10 мл×3). Водный слой подщелачивали водным раствором аммиака (pH ~8) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×4). Органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 10-с в форме липкой массы (0,22 г; выход 68%). На следующей стадии его использовали без очистки. ЖХ/МС: 355,15 (M+1).

Стадия 7. Синтез этил-(S)-5-(N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-метилфенил)этил)сульфамоил)-пентил)глицината (11-с).

К раствору соединения 10-с (0,22 г; 0,62 ммоль) в этиловом спирте (5 мл) при перемешивании добавляли этил-2-оксоацетат (50%-ный раствор в толуоле, 0,15 мл; 0,68 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли по каплям раствор NaCNBH₃ (47 мг, 0,74 ммоль) в этаноле (5 мл; с содержанием одной капли уксусной кислоты) при комнатной температуре в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали еще в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 10-с. Этанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органический экстракт последовательно промывали водой (5 мл×3) и соевым раствором (10 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 11-с (0,3 г; неочищенное). На следующей стадии его использовали без очистки. ЖХ/МС: 441,15 (M+1).

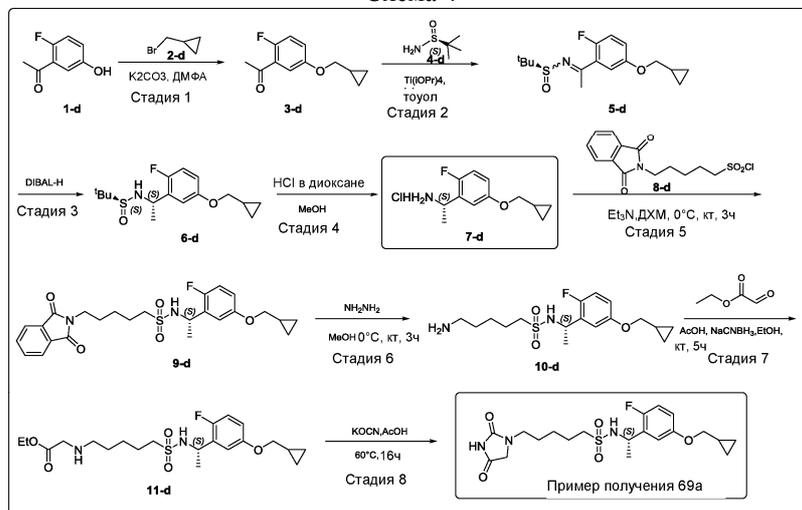
Стадия 8. Синтез (S)-N-(1-(3-циклопропилметокси)-4-метилфенил) этил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида (пример получения 68а).

К раствору соединения 11-с (0,3 г; 0,68 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) при перемешивании добавляли KOCN (110 мг, 1,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нагревали при 60°C в течение 6 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл×2). Органический экстракт промывали последовательно водой (10 мл×2) и соевым раствором (10 мл), после чего высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения из примера получения 68а в виде твердого вещества белого цвета (120 мг г; 40%).

ПМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 4H), 3,11 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,51-2,40 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,46-1,35 (m, 3H), 1,38-1,18 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H), 0,98-0,95 (m, 1H), 0,62-0,50 (m, 2H), 0,33-0,23 (m, 2H). МС/ИЭР (m/z): рассчитано для C₂₁H₃₁N₃O₅S: 437,56, измеренная масса: 456,05 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 96,07%.

Пример получения 69а. Синтез (S)-N-(1-(5-циклопропилметокси)-2-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида

Схема 4



Стадия 1. Синтез 1-(5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил)этан-1-она (3-d).

К раствору соединения 1-d (2,5 г; 16,2 ммоль) в ДМФА (30 мл) при перемешивании добавляли K_2CO_3 (6,7 г; 48,7 ммоль), а затем (бромметил)циклопропан (2,6 г; 19,4 ммоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3-d (2,6 г; неочищенное). ЖХ/МС: 209,0 (M+1).

Стадия 2. Синтез 1-(5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил)этилиден)пиваламида (5-d).

К раствору соединения 3-d (2,06 г; 12,44 ммоль) и соединения 4-d (2,25 г; 18,6 ммоль) в сухом толуоле (50 мл) при перемешивании добавляли $Ti(O^iPr)_4$ (7,0 г; 24,8 ммоль). Полученную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, гасили водой и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 10% смесью этилацетат/гексан с получением соединения 5-d (1,6 г; 42%). ЖХ/МС: 292,05 (M+1).

Стадия 3. Синтез (S)-N-(1-(5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил)этил)пиваламида (6-d).

К раствору DIBAL-H (1 М раствор в толуоле, 12,8 мл; 12,86 ммоль) в сухом толуоле (5 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор соединения 5-d (1,6 г; 5,14 ммоль) в толуоле (10 мл) -78°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 10%-й смесью этилацетат/гексан с получением соединения 6-d (0,8 г; 50%). ЖХ/МС: 294,15 (M+1).

Стадия 4. Синтез (S)-N-(1-(5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил)этил)пиваламида (7-d).

К раствору соединения 6-d (0,8 г; 6,47 ммоль) в метаноле (5 мл) при перемешивании добавляли 4 М HCl в диоксане (1,27 мл; 5,11 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром с получением соединения 7-d (0,4 г; 63%).

ПМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,60 (s, 3H), 7,10-7,09 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,25-1,20 (m, 2H), 0,61-0,52 (m, 2H), 0,35-0,27 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез (S)-N-(1-(5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил)этил)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентан-1-сульфонамида (9-d).

К раствору HCl -соли соединения 7-d (0,4 г; 1,63 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (0,68 мл; 4,89 ммоль) при 0°C и перемешивали. К этой смеси добавляли по каплям соединение 8-d (0,56 г; 1,79 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 0°C в течение 25 мин и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 7. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (50 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл×2) и солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 15-20% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 9-d в виде грязно-белого твердого вещества (0,25 г; 31%). ЖХ/МС: 489,2 (M+1).

Стадия 6. Синтез (S)-5-амино-N-(1-(5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил)этил)пентан-1-сульфонамида (10-d).

К раствору соединения 9-d (0,25 г; 0,51 ммоль) в $MeOH$ (2 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидразина (99%; 13 мкл; 2,56 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем ледяную баню удаляли, а реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 9-d. По завершении метанол удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в 2 н. HCl (10 мл) и промывали диэтиловым эфиром (10 мл×3). Водный слой подщелачивали водным раствором аммиака (pH ~8) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×4). Органический экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 10-d в форме липкой массы (0,15 г; выход 84%). На следующей стадии его использовали без очистки. ЖХ/МС: 359,05 (M+1).

Стадия 7. Синтез этил-(S)-(5-(N-(1-(5-(циклопропилметокси)-2-(фторфенил)этил)сульфамоил)-пентил)глицината (11-d).

К раствору соединения 10-d (0,15 г; 0,43 ммоль) в этаноле (2 мл) при перемешивании добавляли этил-2-оксоацетат (50%-ный раствор в толуоле, 0,1 мл; 0,47 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли по каплям раствор $NaCNBH_3$ (33,1 мг, 0,51

ммоль) в этаноле (5 мл; с содержанием одной капли уксусной кислоты) при комнатной температуре в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали еще в течение 4 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 10-d. Этанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органический экстракт последовательно промывали водой (5 мл×3) и солевым раствором (10 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 11-d (0,2 г; неочищенный). На следующей стадии его использовали без очистки. ЖХ/МС: 445,1 (M+1).

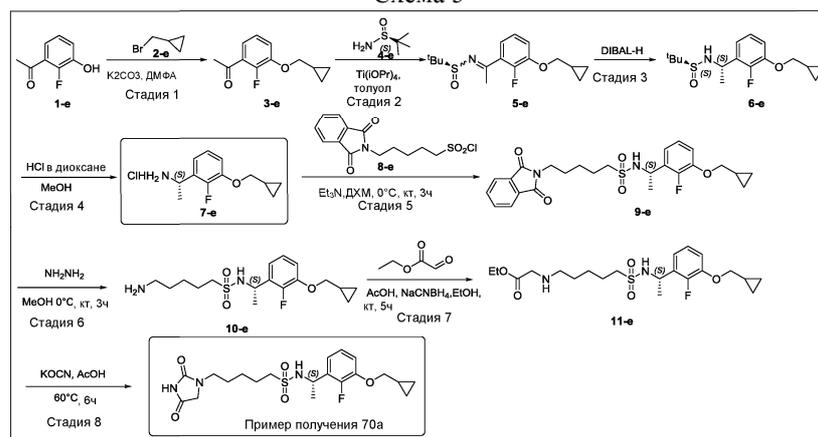
Стадия 8. Синтез (S)-N-(1-(5-циклопропилметокси)-2-фторфенил)этил-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида (пример получения 69а).

К раствору соединения 11-d (0,2 г; 0,44 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) при перемешивании добавляли KOCN (73 мг, 0,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нагревали при 60°C в течение 6 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл×2). Органический экстракт последовательно промывали водой (10 мл×2) и солевым раствором (10 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения из примера получения 69а в виде твердого вещества белого цвета (65 мг, выход 32%).

ПМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,70 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,13-7,01 (m, 2H), 6,81-6,78 (m, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,78 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,14 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 6H), 1,28-1,04 (m, 2H), 0,61-0,52 (m, 2H), 0,35-0,27 (m, 2H). МС/ИЭР (m/z): рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 441,52, измеренная масса: 456,05 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 97,51%.

Пример получения 70а. Синтез (S)-N-(1-(3-циклопропилметокси)-2-фторфенил)этил-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида

Схема 5



Стадия 1. Синтез 1-(3-циклопропилметокси)-2-фторфенил)этан-1-она (3-е).

К раствору соединения 1-е (3,0 г; 19,4 ммоль) в ДМФА (30 мл) при перемешивании добавляли K_2CO_3 (8,0 г; 58,4 ммоль), а затем (бромметил)циклопропан (2-е) (3,1 г; 23,3 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3-е (3,4 г; неочищенное).

Стадия 2. Синтез (S)-N-(1-(3-циклопропилметокси)-2-фторфенил)этилиден-2-метилпропан-2-сульфонамида (5-е).

К раствору соединения 3-е (3,4 г; 16,2 ммоль) и соединения 4-е (2,95 г; 24,4 ммоль) в сухом толуоле (50 мл) при перемешивании добавляли $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (9,2 г; 32,5 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, гасили водой и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 10% смесью этилацетат/гексан с получением соединения 5-е (3,2 г; 63%).

ПМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,12-7,08 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 3,82-3,87 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,32 (s, 9H), 0,67-0,64 (m, 2H), 0,38-0,36 (m, 2H).

Стадия 3. Синтез (S)-N-((S)-1-(3-циклопропилметокси)-2-фторфенил)этил-2-метилпропан-2-сульфонамида (6-е).

К раствору DIBAL-H (1 М раствор в толуоле, 30,0 мл; 30,8 ммоль) в сухом толуоле (10 мл) при пе-

ремешивании по каплям добавляли раствор соединения 5-е (3,2 г; 10,2 ммоль) в толуоле (10 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке 10% смесью этилацетат/гексан с получением соединения 6-е (1,8 г; 56%).

Стадия 4. Синтез (S)-1-(3-(циклопропилметокси)-5-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида (7-е).

К раствору соединения 6-е (1,8 г; 5,75 ммоль) в метаноле (20 мл) при перемешивании добавляли 4 М HCl в диоксане (2,8 мл; 11,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром с получением соединения 7-е (0,9 г; 64%).

ПМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 3H), 7,21-7,08 (m, 3H), 4,61-4,48 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 2H), 1,42-1,40 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 1H), 0,60-0,56 (m, 2H), 0,38-0,26 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез (S)-N-(1-(3-циклопропилметокси)-2-фторфенил)этил)-5-(1,3-диоксиимидазолидин-2-ил)пентан-1-сульфонамида (9-е).

К раствору HCl -соли соединения 7-е (0,3 г; 1,22 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (0,5 мл; 3,67 ммоль) при 0°C и перемешивали. К этой реакционной смеси добавляли по каплям соединение 8-е (0,46 г; 1,46 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 0°C в течение 25 мин и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 7-е. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл \times 2) и солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 15-20% этилацетат/гексан с получением соединения 9-е в виде грязно-белого твердого вещества (0,43 г; 72%). ЖХ/МС: 489,15 (M+1).

Стадия 6. Синтез (S)-5-амино-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-2-фторфенил)этил)пентан-1-сульфонамида (10-е).

К раствору соединения 9-е (0,42 г; 0,86 ммоль) в метаноле (5 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидразина (99%, 215 мл; 4,30 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем ледяную баню убрали и реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 9-е. По завершении метанол удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в 2 н. HCl (10 мл) и промывали диэтиловым эфиром (25 мл \times 3). Водный слой подщелачивали водным раствором аммиака (pH \sim 8) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2). Органический экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 10-е в форме липкой массы (0,15 г; выход 84%). На следующей стадии его использовали без очистки. ЖХ/МС: 359 (M+1).

Стадия 7. Синтез этил-(S)-(5-(N-(1-(3-(циклопропилметокси)-2-(фторфенил)этил)сульфамойл)-пентил)глицината (11-е).

К раствору соединения 10-е (0,26 г; 0,72 ммоль) в этиловом спирте (4 мл) при перемешивании добавляли этил-2-оксоацетат (50%-ный раствор в толуоле, 163 мкл; 0,79 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли по каплям раствор NaCNBH_3 (56,7 мг, 0,87 ммоль) в этаноле (5 мл; с содержанием 2 капель уксусной кислоты) при комнатной температуре в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали еще в течение 4 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 10-е. Этанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл \times 3). Органический экстракт последовательно промывали водой (20 мл \times 2) и солевым раствором (20 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 11-е (0,3 г; неочищенное). На следующей стадии его использовали без очистки. ЖХ/МС: 445,15 (M+1).

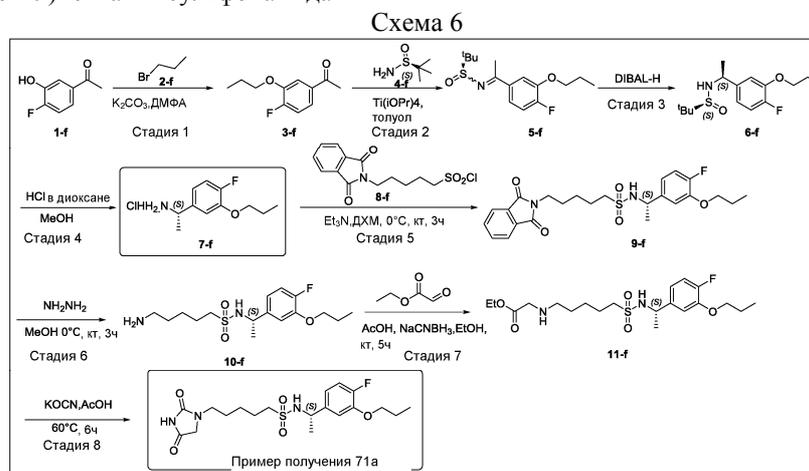
Стадия 8. Синтез (S)-N-(1-(3-циклопропилметокси)-2-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида (пример получения 70а).

К раствору соединения 11-е (0,3 г; 0,67 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) при перемешивании добавляли KOCN (0,1 г; 1,34 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нагревали при 60°C в течение 6 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл \times 2). Органический экстракт последовательно промывали водой (15 мл \times 2) и солевым раствором (15 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения из примера получения 70а в виде

твердого вещества белого цвета (0,123 мг г; 41%).

ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,13-6,94 (m, 3H), 4,71-4,65 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 4H), 3,13 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,8 Гц, 5H), 1,28-1,02 (m, 3H), 0,56-0,52 (m, 2H), 0,29-0,22 (m, 2H). МС/ИЭР (m/z): рассчитано для C₂₀H₂₈FN₃O₅S: 441,52, измеренная масса: 456,05 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 99,08%.

Пример получения 71а. Синтез (S)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-N-(1-(4-фторо-3-пропоксифенил)этил)пентан-1-сульфонамида



Стадия 1. Синтез 1-(4-фторо-3-пропоксифенил)этан-1-она (3-f).

К раствору соединения 1-f (3,0 г; 19,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) при перемешивании добавляли K₂CO₃ (8,0 г; 58,4 ммоль), а затем 1-бромпропан (2-f) (4,75 г; 38,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3-f (4,0 г; неочищенное).

ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,65-7,57 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,12 (t, J=53 Гц, 1H), 4,06-4,03 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,07-1,04 (m, 3H).

Стадия 2. Синтез (S)-N-1-(4-фторо-3-пропоксифенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфонамида (5-f).

К раствору соединения 3-f (4,0 г; 20,4 ммоль) и соединения 4-f (3,95 г; 51,0 ммоль) в сухом толуоле (40 мл) при перемешивании добавляли Ti(OⁱPr)₄ (14,4 г; 32,6 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и гасили водой, фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке с получением соединения 5-f (5,82 г; неочищенное). ЖХ/МС: 300,05 (M+1).

Стадия 3. Синтез (S)-N-1-(4-фторо-3-пропоксифенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфонамида (6-f).

К раствору DIBAL-H (1 М раствор в толуоле, 25 мл; 25,0 ммоль) в сухом толуоле (10 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор соединения 5-f (3,0 г; 10,0 ммоль) в толуоле (10 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 10% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 6-f (1,6 г; 8,53 %). ЖХ/МС: 302,15 (M+1).

Стадия 4. Синтез (S)-1-(4-фторо-3-пропоксифенил)этан-1-амин гидрохлорида (7-f).

К раствору соединения 6-f (1,6 г; 5,31 ммоль) в метаноле (5 мл) при перемешивании добавляли 4 М HCl в диоксане (1,5 мл; 5,84 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром с получением соединения 7-f (0,7 г; 57%).

Стадия 5. Синтез (S)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-N-(1-(4-фторо-3-пропоксифенил)этил)пентан-1-сульфонамида (9-f).

К раствору HCl-соли соединения 7-f (0,7 г; 3,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (2,0 мл; 15,0 ммоль) при 0°C и перемешивали. К этой реакционной смеси добавляли по каплям соединение 8-f (1,4 г; 4,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) при 0°C в течение 25 мин и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 7-f. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50

мл×2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 15-20% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 9-f в виде грязно-белого твердого вещества (1,4 г; 98 %). ЖХ/МС: 494,2 (M-18).

Стадия 6. Синтез (S)-5-амино-N-(1-(4-фтор-3-пропоксифенил)этил)пентан-1-сульфонамида (10-f).

К раствору соединения 8-f (1,5 г; 3,15 ммоль) в метаноле (5 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидразина (99%, 0,78 мл; 15,5 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем ледяную баню убрали, а реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. По завершении метанол удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в 2 н. HCl (10 мл) и промывали диэтиловым эфиром (10 мл×3). Водный слой подщелачивали водным раствором аммиака (pH ~8) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×4). Органический экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 10-f в форме липкой массы (1,0 г; выход 91,7%). На следующей стадии его использовали без очистки. ЖХ/МС: 347,05 (M+1).

Стадия 7. Синтез этил-(S)-(5-(N-(1-(4-фтор-3-пропоксифенил)этил)сульфамоил)пентил)глицината (11-f).

К раствору соединения 10-f (1,0 г; 2,89 ммоль) в метаноле (10 мл) при перемешивании добавляли этил-2-оксоацетат (50%-ный раствор в толуоле, 0,3 мл; 3,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли по каплям раствор NaCNBH₃ (0,21 мг, 3,46 ммоль) в этаноле (5 мл; с содержанием 2 капель уксусной кислоты) при комнатной температуре в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали еще в течение 4 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 10-f. Этанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO₃ (25 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Органический экстракт промывали последовательно водой (25 мл×3) и солевым раствором (25 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 11-f (0,5 г; неочищенное). На следующей стадии его использовали без очистки. ЖХ/МС: 433,1 (M+1).

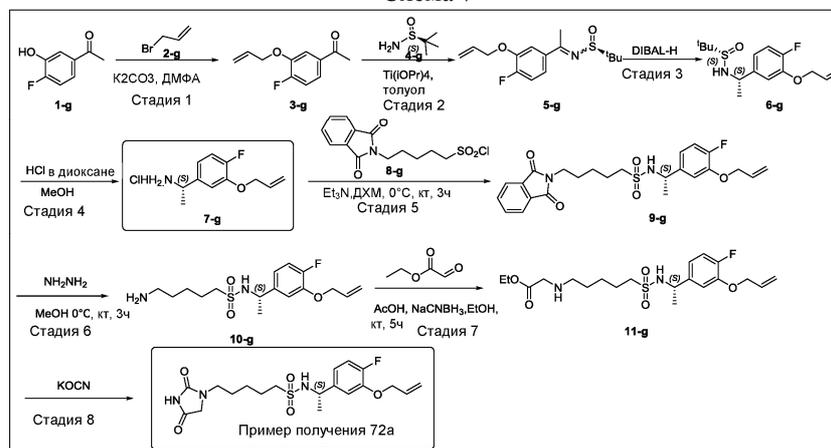
Стадия 8. Синтез (S)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(1-(4-фтор-3-пропоксифенил)этил)-пентан-1-сульфонамида (пример получения 71a).

К раствору соединения 11-f (0,5 г; 1,16 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) при перемешивании добавляли KOCN (0,18 мг, 2,32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нагревали при 60°C в течение 6 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органический экстракт промывали последовательно водой (50 мл×2) и солевым раствором (10 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения из примера получения 71a в виде твердого вещества белого цвета (30 мг, выход 6,48%).

ПМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,71-10,66 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,25-7,09 (m, 2H), 6,91 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,40 (p, J=7,1 Гц, 1H), 3,99 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,13 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 3H), 1,58-1,40 (m, 3H), 1,40-0,94 (m, 7H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₀H₂₈FN₃O₅S: 441,52, измеренная масса: 456,05 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 97,51%.

Пример получения 72a. Синтез (S)-N-(1-(3-(аллилокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидазолин-1-ил)пентан-1-сульфонамида

Схема 7



Стадия 1. Синтез 1-(3-(аллилокси)-4-фторфенил)этан-1-она (3-г).

К раствору соединения 1-г (2,0 г; 12,9 ммоль) в ДМФА (10 мл) при перемешивании добавляли K_2CO_3 (5,37 г; 38,9 ммоль), а затем 3-бромпроп-1-ен (3-г) (3,14 г; 25,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3-г (1,8 г; неочищенное). ЖХ/МС: 195,05 (M+1).

Стадия 2. Синтез (S)-N-(1-(3-(аллилокси)-4-фторфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфонамида (5-г).

К раствору соединения 3-г (1,8 г; 9,27 ммоль) и соединения 4-г (1,79 г; 14,8 ммоль) в сухом толуоле (20 мл) при перемешивании добавляли $Ti(O^iPr)_4$ (6,58 г; 23,1 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и гасили водой, фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке с получением соединения 5-г (2,7 г; неочищенное). ЖХ/МС: 298,10 (M+1).

Стадия 3. Синтез (S)-N-((S)-1-(3-(аллилокси)-4-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфонамида (6-г).

К раствору DIBAL-H (1 М раствор в толуоле, 1,94 мл; 10,9 ммоль) в сухом толуоле (5 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор соединения 5-г (2,7 г; 9,09 ммоль) в толуоле (25 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 10%-й смеси этилацетат/гексан с получением соединения 6-г (2,0 г; 73,5%). ЖХ/МС: 300,1 (M+1).

Стадия 4. Синтез (S)-1-(3-(аллилокси)-4-фторфенил)этан-1-амина гидрохлорида (7-9).

К раствору соединения 6-г (2,0 г; 5,75 ммоль) в метаноле (20 мл) при перемешивании добавляли 4 М HCl в диоксане (2,0 мл; 7,35 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром с получением соединения 7-г (0,65 г; 50%).

ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,07-7,01 (m, 2H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,12-6,02 (m, 1H), 5,45 (d, J=13 Гц, 1H), 5,30 (d, J=13 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,97 (s, 3H).

Стадия 5. Синтез (S)-N-(1-(3-(аллилокси)-4-фторфенил)этил)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентан-1-сульфонамида (9-г).

К раствору HCl-соли соединения 7-г (0,65 г; 3,31 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (0,26 мл; 8,60 ммоль) при 0°C и перемешивали. К данной реакционной смеси по каплям добавляли соединение 8-г (1,5 г; 4,97 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) в течение 25 мин при 0°C и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 7-г. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 15-20% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 9-г в виде грязно-белого твердого вещества (0,8 г; 53,3%). ЖХ/МС: 475,05 (M+1).

Стадия 6. Синтез ((S)-N-(1-(3-(аллилокси)-4-фторфенил)этил)-5-аминопентан-1-сульфонамида (10-г).

К раствору соединения 9-г (0,8 г; 1,68 ммоль) в метаноле (10 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидразина (99%, 0,25 мл; 8,4 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем ледяную баню убрали и реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 9-г. По завершении метанол удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в 2 н. HCl (25 мл) и промывали диэтиловым эфиром (25 мл×2). Водный слой подщелачивали водным раствором аммиака (pH ~8) и экстрагировали этилацетатом (25 мл×2). Органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 10-г в форме липкой массы (0,59 г; выход 86,6%). На следующей стадии его использовали без очистки. ЖХ/МС: 345,15 (M+1).

Стадия 7. Синтез этил-(S)-(5-(N-(1-(3-(аллилокси)-4-фторфенил)этил)сульфамоил)пентил)глицината (11-г).

К раствору соединения 10-г (0,5 г; 1,45 ммоль) в этиловом спирте (5 мл) при перемешивании добавляли этил-2-оксоацетат (50%-ный раствор в толуоле, 0,16 мл; 1,59 ммоль) и перемешивали при комнат-

ной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли по каплям раствор NaCNBH_3 (0,10 мг, 1,74 ммоль) в этаноле (5 мл; с содержанием 2 капель уксусной кислоты) при комнатной температуре в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали еще в течение 4 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 10-г. Этанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органический экстракт последовательно промывали водой (20 мл×3) и соевым раствором (15 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 11-г (0,5 г; неочищенное), которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ/МС: 431,15 (M+1).

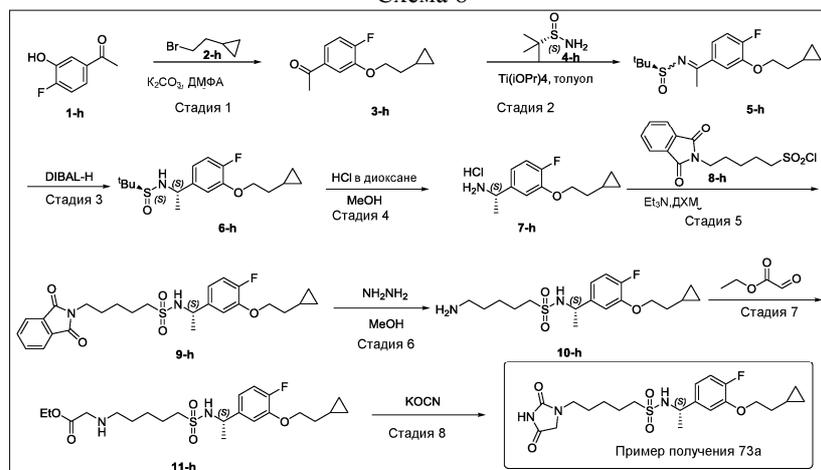
Стадия 8. Синтез (S)-N-(1-(3-(аллилокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксоизоиндолин-1-ил)пентан-1-сульфонамида (пример получения 72а).

К раствору соединения 11-г (0,5 г; 1,16 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) при перемешивании добавляли KOCN (0,18 мг, 2,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нагревали при 60°C в течение 6 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (50 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органический экстракт последовательно промывали водой (50 мл×2) и соевым раствором (15 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на системе CombiFlash (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения из примера получения 72а в виде твердого вещества белого цвета (25 мг, выход 5%).

ПМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,27-7,11 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 1H), 6,05-6,0 (m, 1H), 5,43 (dd, J=17,2, 1,8 Гц, 1H), 5,29 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,63 (d, J=5,4 Гц, 2H), 4,40 (p, J=7,1 Гц, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,13 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,40-1,00 (m, 7H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 427,49; измеренная масса: 456,05 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 99,9%.

Пример получения 73а. Синтез (S)-N-(1-(3-(2-циклопропилметокси)-2-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида

Схема 8



Стадия 1. Синтез 1-(3-(2-циклопропилэтокс)-4-фторфенил)этан-1-она (3-г).

К раствору соединения 1-г (2,6 г; 16,8 ммоль) в ДМФА (25 мл) при перемешивании добавляли K_2CO_3 (4,65 г; 33,7 ммоль), а затем (2-бромметил)циклопропан (3,0 г; 20,2 ммоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3-г (3,5 г; неочищенное). ЖХ/МС: 223,15 (M+1).

Стадия 2. Синтез (S)-N-(1-(3-(2-циклопропилэтокс)-4-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфонамида (5-г).

К раствору соединения 3-г (2,0 г; 9,00 ммоль) и соединения 4-г (1,63 г; 13,5 ммоль) в сухом толуоле (40 мл) при перемешивании добавляли $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ (5,33 г; 18,0 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, гасили водой, смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке с получением соединения 5-г (3,0 г; неочищенное). ЖХ/МС: 326,0 (M+1).

Стадия 3. Синтез (S)-N-(S)-1-(3-(2-циклопропилэтокс)-4-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6-11).

К раствору DIBAL-H (1 М раствор в толуоле, 18,4 мл; 27,6 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор соединения 5-h (3,0 г; 9,23 ммоль) в толуоле (15 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 10% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 6-h (1,3 г; 43,1 %). ЖХ/МС: 328,2 (M+1).

Стадия 4. Синтез (S)-1-(3-(2-циклопропилэтокси)-4-фторфенил)этан-1-амингидрохлорида (7-h).

К раствору соединения 6-h (1,3 г; 3,97 ммоль) в диоксане (8 мл) при перемешивании добавляли 4 М HCl в диоксане (8 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали растирием с пентаном с получением соединения 7-h (0,9 г; 87,3%). ЖХ/МС: 224,05 (M+1).

Стадия 5. Синтез (S)-N-(1-(3-(2-циклопропилэтокси)-4-фторфенил)этан)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентан-1-сульфонамида (9-h).

К раствору HCl -соли соединения 7-h (0,63 г; 2,41 ммоль) в ДХМ (5 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (1,68 мл; 12 ммоль) при 0°C и перемешивали. К этой реакционной смеси добавляли по каплям соединение 8-h (1,14 г; 3,62 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C в течение 25 мин и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 15-20% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 9-h в виде грязно-белого твердого вещества (0,52 г; 43%). ЖХ/МС: 501,05 (M+1).

Стадия 6. Синтез (S)-5-амино-N-(1-(3-(2-циклопропилэтокси)-4-фторфенил)-этил)пентан-1-сульфонамида (10-h).

К раствору соединения 9-h (0,5 г; 0,99 ммоль) в MeOH (5 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидразина (99%, 0,24 мл; 4,98 ммоль) при 0°C , и затем ледяную баню убрали. Реакционную смесь довели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 9-h. По завершении метанол удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в 2 н. HCl (25 мл) и промывали диэтиловым эфиром (25 мл \times 2). Водный слой подщелачивали насыщенным водным раствором аммиака (рН \sim 8) и экстрагировали этилацетатом (25 мл \times 2). Органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 10-h в форме липкого желтого твердого вещества (0,33 г; неочищенное). На следующей стадии его использовали без очистки. ЖХ/МС: 373,05 (M+1).

Стадия 7. Синтез этил-(S)-(5-(N-(1-(3-(2-циклопропилэтокси)-4-фторфенил)этил)сульфамоил)-пентил)глицината (11-h).

К раствору соединения 10-h (0,33 г; 0,88 ммоль) в этиловом спирте (8 мл) при перемешивании добавляли этил-2-оксоацетат (50%-ный раствор в толуоле, 99 мкл, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси по каплям добавляли раствор NaCNBH_3 (67 мг, 1,04 ммоль) и уксусную кислоту (2 капли) в этаноле (8 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали еще в течение 4 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 10-h. Этанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (15 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2). Органический экстракт последовательно промывали водой (20 мл) и солевым раствором (15 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 11-h (0,34 г; неочищенное), которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ/МС: 459,15 (M+1).

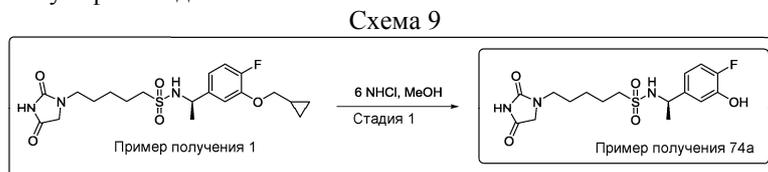
Стадия 8. Синтез (S)-N-(1-(3-(2-циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксоимидазолдин-1-ил)пентан-1-сульфонамида (пример получения 73a).

К раствору соединения 11-h (0,34 г; 0,74 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) при перемешивании добавляли KOCN (0,12 г; 1,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нагревали при 60°C в течение 6 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2). Органический экстракт промывали водой (50 мл) и солевым раствором (15 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения из примера получения 73a в виде твердого белого вещества (85 мг, выход 25 %).

ПМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,17 (dd, J=8,4, 6,6 Гц, 1H), 6,73-6,60 (m, 2H), 5,40-5,29 (m, 1H), 4,72-4,59

(m, 1H), 4,09 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,33-3,32 (m, 2H), 2,77-2,60 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 1,84-1,51 (m, 7H), 1,49- 1,39 (m, 2H), 1,35-1,17 (m, 3H), 0,85 (t, J=6,4 Гц, 1H), 0,64-0,51 (m, 2H), 0,18 (d, J=5,1 Гц, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₃₀FN₃O₅S: 455,55; измеренная масса: 456,05 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 98,5%.

Пример получения 74а. Синтез (R)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(1-(4-фторо-3-гидроксифенил)этил)пентан-1-сульфонамида

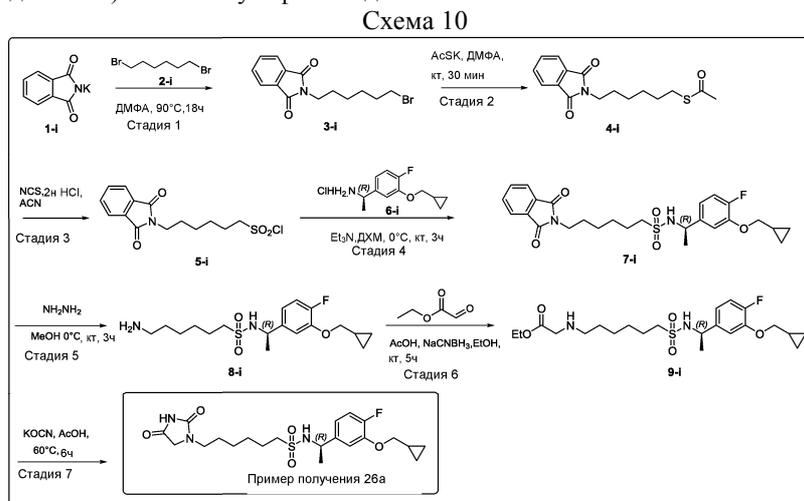


Стадия 1. Синтез (R)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N-(1-(4-фторо-3-гидроксифенил)-этил)пентан-1-сульфонамида (пример получения 74а).

К раствору соединения из примера получения 1 (0,15 г; 0,34 ммоль) в метаноле (2 мл) при перемешивании добавляли 6 н. HCl (3 мл) при 80°C в течение 18 ч. По окончании внесения реакцию смесь перемешивали и разбавляли этилацетатом (50 мл×2). Органический слой отделяли и промывали водой (50 мл), затем соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (60-120 меш) на силикагеле с использованием 1-3% смеси метанол/дихлорметан с получением соединения из примера получения 74а в виде твердого вещества грязно-белого цвета (60 мг, выход 45,6%).

ПМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,07 (dd, J=11,3, 8,3 Гц, 1H), 6,95 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,77-6,75 (m, 2H), 4,36-4,30 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,15 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 1H), 1,61-1,31 (m, 6H), 1,12-1,07 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₁₆H₂₂FN₃O₅S: 387,43; измеренная масса: 385,95 (M-1); чистота по ВЭЖХ: 99,26%.

Пример получения 26а. Синтез (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-6-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)гексан-1-сульфонамида



Стадия 1. Синтез 2-(6-бромгексил)изоиндолин-1,3-диона (3-и).

К раствору 1,6-дибромгексана (12,3 г; 81,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) при перемешивании по частям добавляли фталат калия (5,0 г; 27,0 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 мин. После окончания внесения реакцию смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч, затем гасили водой (300 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (150 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл×2), а затем соевым раствором (50 мл×2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией (60-120 меш) на колонке с силикагелем с использованием 15-20% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 3-и в виде грязно-белого твердого вещества (6,3 г; выход 76 %). ЖХ/МС: 310,95 (M+1).

Стадия 2. Синтез S-(6-(1,3-диоксиизоиндолин-2-ил)гексил)этанэтиоата (4-и).

К раствору соединения 3-и (6,39 г; 20,3 ммоль) в ДМФА (60 мл) при перемешивании по частям добавляли тиоацетат калия (2,78 г; 34,3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. После окончания внесения реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ; после завершения реакцию смесь гасили ледяной водой (250 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (100 мл) и высушивали in vacuo с получением соединения 4-и в виде грязно-белого твердого

вещества (5,8 г; 93,5%). ЖХ/МС: 306,20 (M+1).

Стадия 3. Синтез (6-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексан-1-сульфонилхлорида (5-й).

К раствору соединения 4-й (2,0 г; 6,55 ммоль) в ацетонитриле (36 мл) при перемешивании добавляли 2 н. HCl (3,63 мл) при 0°C. Затем в смесь добавляли по частям N-хлорсукцинимид (3,85 мл; 28,8 ммоль) в течение 30 мин и реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После израсходования соединения 4-й реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (100 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 5-й в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1,81 г; выход 83,4%).

ПМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,90-7,80 (m, 2H), 7,77-7,67 (m, 2H), 3,74-3,59 (m, 4H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,72 (p, J=7,2 Гц, 2H), 1,62-1,32 (m, 4H).

Стадия 4. Синтез (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-6-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексан-1-сульфонамида (7-й).

К раствору HCl-соли соединения 6-й (0,5 г; 2,39 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (0,9 мл; 6,33 ммоль) при 0°C и перемешивали. К полученной смеси добавляли по каплям соединение 6-й (1,18 г; 3,58 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C в течение 25 мин и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 6-й. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл×2) и соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 15-20% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 7-й в виде грязно-белого твердого вещества (1,0 г; 84%). ЖХ/МС: 520,20(M+18).

Стадия 5. Синтез (R)-6-амино-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)гексан-1-сульфонамида (8-й).

К раствору соединения 7-й (1,0 г; 1,99 ммоль) в MeOH (10 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидразина (99%, 0,5 мл; 9,96 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем ледяную баню убирали, а реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. По завершении метанол удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в 2 н. HCl (50 мл) и промывали диэтиловым эфиром (50 мл×3). Водный слой подщелачивали водным раствором аммиака (pH ~8) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органический экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 8-й в форме липкой массы (0,61 г; выход 82,3%). На следующей стадии этот вещество использовали без очистки. ЖХ/МС: 373,15 (M+1).

Стадия 6. Синтез (R)-(6-(N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)сульфамоил)гексил)-глицината (9-й).

К раствору соединения 8-й (0,61 г; 1,63 ммоль) в этиловом спирте (15 мл) добавляли этил-2-оксоацетат (50%-ный раствор в толуоле, 0,37 мл; 1,80 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли по каплям раствор NaCNBH₃ (0,12 мг, 1,96 ммоль) в этаноле (5 мл; с содержанием 2 капель уксусной кислоты) при комнатной температуре в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали еще в течение 4 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 8-й. Этанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органический экстракт промывали водой (20 мл×2) и соевым раствором (20 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 9-й (0,8 г; неочищенное), которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ/МС: 459,20 (M+1).

Стадия 7. Синтез (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-6-(2,4-диоксоимидазолин-1-ил)гексан-1-сульфонамида (пример получения 26а).

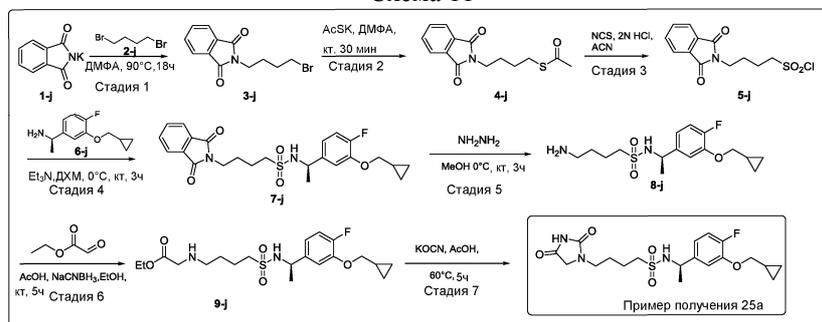
К раствору соединения 9-й (0,8 г; 1,74 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) при перемешивании добавляли KOCN (0,28 мг, 3,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нагревали при 60°C в течение 6 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл×2). Органический экстракт промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), после этого высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения из примера получения 26а в виде липкого твердого вещества белого цвета (290 мг, выход 36,4%).

ПМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,24-7,09 (m, 2H), 6,95-6,86 (m,

1H), 4,39 (p, J=7,2 Гц, 1H), 3,89 (d, J=4,5 Гц, 4H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 2H), 1,55- 1,32 (m, 8H), 1,32-1,02 (m, 2H), 0,59-0,55 (m, 2H), 0,34-0,25 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₁H₃₀FN₃O₅S: 455,55; измеренная масса: 473,10 (M+10); чистота по ВЭЖХ: 99,39%.

Пример получения 25а. Синтез (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-6-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)бутан-1-сульфонамида

Схема 11



Стадия 1. Синтез 2-(4-бромбутил)изоиндолин-1,3-диона (3-*j*).

К раствору 1,4-дибромгексана (2-*j*) (9,7 г; 27,0 ммоль) в ДМФА (100 мл) при перемешивании по частям добавляли фталат калия (1-*j*) (5,0 г; 27,0 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 мин. По окончании внесения реакцию смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч, затем гасили водой (300 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (150 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл×2), а затем соевым раствором (50 мл×2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали хроматографией (60-120 меш) на колонке с силикагелем с использованием 15-20% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 3-*j* в виде грязно-белого твердого вещества (5,5 г; выход 72,3 %). ЖХ/МС: 283,9(M+1).

Стадия 2. Синтез S-(4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутил)этанэтиоата (4-*j*).

К раствору соединения 3-*j* (5,5 г; 19,5 ммоль) в ДМФА (50 мл) при перемешивании по частям добавляли тиоацетат калия (2,67 г; 23,4 ммоль) при комнатной температуре в течение 20 мин. По окончании внесения реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ; после завершения реакцию смесь гасили ледяной водой (250 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой (100 мл) и высушивали *in vacuo* с получением соединения 4-*j* в виде грязно-белого твердого вещества (5,0 г; 92,5%). ЖХ/МС: 278(M+1).

Стадия 3. Синтез 4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутан-1-сульфонилхлорида (5-*j*).

К раствору соединения 4-*j* (2,0 г; 6,55 ммоль) в ацетонитриле (36 мл) при перемешивании добавляли 2 н. HCl (3,63 мл) при 0°C. Затем в смесь добавляли по частям N-хлорсукцинимид (4,24 мл; 31,7 ммоль) в течение 30 мин, реакцию смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После израсходования соединения 4-*j* реакцию смесь гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (100 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 5-*j* в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1,7 г; выход 78%).

ПМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,86-7,80 (m, 2H), 7,79-7,68 (m, 2H), 3,76-3,65 (m, 4H), 2,09-2,0 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H).

Стадия 4. Синтез (R)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутан-1-сульфонамида (7-*j*).

К раствору HCl-соли соединения 6-*j* (0,5 г; 2,39 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (0,9 мл; 6,33 ммоль) при 0°C и перемешивали. К этой реакционной смеси добавляли по каплям соединение 5-*j* (1,08 г; 3,58 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C в течение 25 мин и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 6-*j*. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном CH₂Cl₂ (75 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 15-20% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 7-*j* в виде грязно-белого твердого вещества (1,0 г; 88,5%). ЖХ/МС: 492,10 (M+1).

Стадия 5. Синтез (R)-4-амино-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)бутан-1-сульфонамида (8-*j*)

К раствору соединения 7-*j* (1,0 г; 2,10 ммоль) в метаноле (10 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидразина (99%, 0,5 мл; 10,5 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение

ние 3 ч. Затем ледяную баню убирали, а реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 7-*j*. По ее завершении метанол удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в 2 н. HCl (50 мл) и промывали диэтиловым эфиром (50 мл×3). Водный слой подщелачивали водным раствором аммиака (pH ~8) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органический экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 8-*j* в форме липкой массы (0,64 г; выход 88%). Этот продукт использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ/МС: 345,15 (M+1).

Стадия 6. Синтез этил-(*R*)-(4-(*N*-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)сульфамоил)-бутил)глицината (9-*j*).

К раствору соединения 8-*j* (0,64 г; 1,86 ммоль) в этиловом спирте (15 мл) при перемешивании добавляли этил-2-оксоацетат (50%-ный раствор в толуоле, 0,42 мл; 2,04 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли по каплям раствор NaCNBH₃ (0,14 г; 2,23 ммоль) в этаноле (5 мл; с содержанием 2 капель уксусной кислоты) в течение 10 мин, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 8-*j*. Этанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органический экстракт последовательно промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 8-*j* (0,84 г; неочищенное). На следующей стадии его использовали без очистки. ЖХ/МС: 431,15 (M+1).

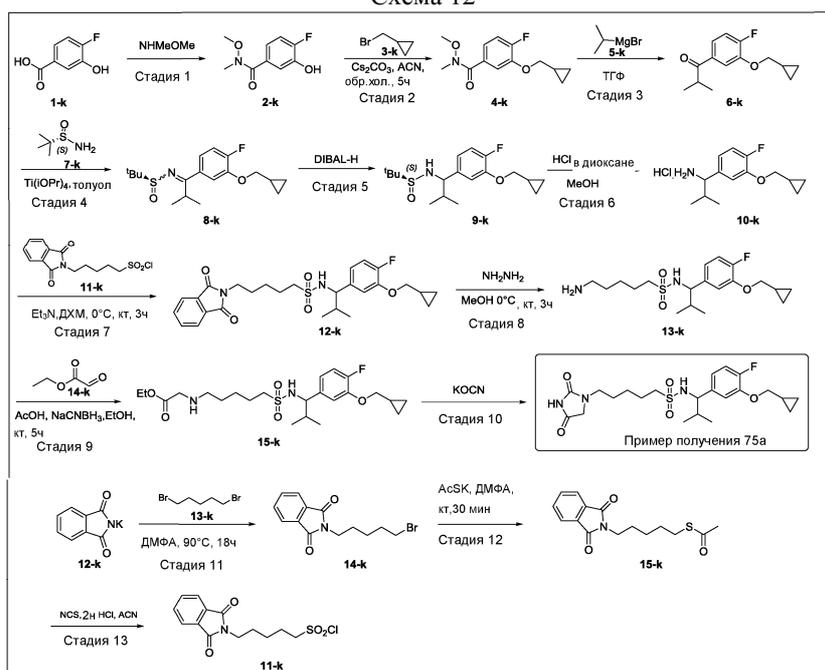
Стадия 7. Синтез (*R*)-*N*-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-6-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)бутан-1-сульфонамида (пример получения 25а).

К раствору соединения 9-*j* (0,84 г; 1,95 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) при перемешивании добавляли KOCN (0,31 г; 3,90 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нагревали при 60°C в течение 6 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органический экстракт промывали водой (25 мл×2) и соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения из примера получения 25а в виде твердого белого вещества (130 мг, выход 15,5%).

ПМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 4H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,83-2,80 (m, 1H), 1,55-1,19 (m, 8H), 0,62-0,55 (m, 2H), 0,38-0,30 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₁₉H₂₆FN₃O₅S: 427,49; измеренная масса: 445,10 (M+10); чистота по ВЭЖХ: 99,7%.

Пример получения 75а. Синтез *N*-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-метилпропил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида

Схема 12



Стадия 1. Синтез 4-фторо-3-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (2-к).

К раствору соединения 1-к (10,0 г; 64,1 ммоль) в дихлорметане (270 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (8,1 г; 57,6 ммоль), затем N,O-диметилгидроксиламин·HCl (7,5 г; 76,9 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли EDC·HCl (18,4 г; 96,1 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2-к (10,0 г; неочищенное). ЖХ/МС: 200,15 (M+1).

Стадия 2. Синтез 3-(циклопропилметокси)-4-фторо-3-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (4-к).

К раствору соединения 2-с (10,0 г; 50,2 ммоль) в ACN (100 мл) при перемешивании добавляли CS₂CO₃ (24,5 г; 75,3 ммоль), а затем (бромметил)циклопропан (7,21 г; 75,3 ммоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 25-30% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 4-к (7,32 г; 57,6%). ЖХ/МС: 254 (M+1).

Стадия 3. Синтез 1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-метилпропан-1-она (6-к).

К раствору соединения 4-к (3,0 г; 11,8 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) при перемешивании добавляли изопропилмагнийбромид (2,0 М в ТГФ, 11,85 мл; 23,7 ммоль) при -10°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 10%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 6-к (1,1 г; 39%). ЖХ/МС: 237,05 (M+1).

Стадия 4. Синтез N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-метилпропилен)-2-метилпропан-2-сульфонамида (8-к).

К раствору соединения 6-к (1,1 г; 4,66 ммоль) и соединения 7-к (0,84 г; 6,99 ммоль) в сухом толуоле (22 мл) при перемешивании добавляли Ti(OⁱPr)₄ (2,65 г; 9,32 ммоль). Полученную смесь нагревали с дефлегмированием в течение 16 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь фильтровали через слой целлита и фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 10%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 8-к (0,82 г; 76 %). ЖХ/МС: 340,10 (M+1).

Стадия 5. Синтез 1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-метилпропил)-2-метилпропан-2-сульфонамида (9-к).

К раствору DIBAL-H (1 М раствор в толуоле; 6,1 мл; 6,04 ммоль) в сухом толуоле (10 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор соединения 8-к (0,82 г; 2,41 ммоль) в толуоле (10 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили водой раствором NH₄Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целлита, экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 10%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 9-к (0,36 г; 60%). ЖХ/МС: 342,2 (M+1).

Стадия 6. Синтез 3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-метилпропан-1-амин гидрохлорида (10-к).

К раствору соединения 9-к (0,67 г; 1,96 ммоль) в метаноле (10 мл) при перемешивании добавляли 4М HCl в диоксане (5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали растированием с диэтиловым эфиром с получением соединения 10-к (0,44 г; 82%). ЖХ/МС: 274,1 (M+1).

Стадия 7. Синтез N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-метилпропил)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентан-1-сульфонамида (12-к).

К раствору HCl-соли соединения 10-к (0,42 г; 1,51 ммоль) в ДХМ (10 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (1,12 мл; 8,02 ммоль) при 0°C и перемешивали. К этой реакционной смеси добавляли по каплям соединение 11-к (0,71 г; 2,27 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C в течение 25 мин и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 11-к. Реакционную смесь гасили водой (75 мл) и экстрагировали дихлорметаном (75 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (75

мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 15-20%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 12-к в виде грязно-белого твердого вещества (0,69 г; 87 %). ЖХ/МС: 517,25 (M+1).

Стадия 8. Синтез 5-амино-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-метилпропил)пентан-1-сульфонамида (13-к).

К раствору соединения 12-к (0,69 г; 1,33 ммоль) в MeOH (7 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидразина (99%; 0,33 мл; 6,68 ммоль) при 0°C. Затем ледяную баню убирали, а реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 12-к. По ее завершении метанол удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 2 н. HCl (10 мл) и промывали диэтиловым эфиром (10 мл×3). Водный слой подщелачивали водным раствором аммиака (pH ~8) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×4). Органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 13-к в форме липкой массы (0,5 г; неочищенное). На следующей стадии это вещество использовали без очистки. ЖХ/МС: 387,2 (M+1).

Стадия 9. Синтез этил-(5-(N-(1-(3-(циклопропилэтокси)-4-фторфенил)-2-метилпропил)сульфамоил)-пентил)глицината (15-к).

К раствору соединения 13-к (0,5 г; 1,29 ммоль) в этиловом спирте (15 мл) при перемешивании добавляли этил-2-оксоацетат (50%-ный раствор в толуоле; 0,29 мл; 1,42 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли по каплям раствор NaCNBH₃ (98 мг, 1,55 ммоль) в этаноле (5 мл; с содержанием 2 капель уксусной кислоты) при комнатной температуре в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали еще в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 13-к. Этанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), после чего высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 15-к (0,68 г; неочищенное), которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ/МС: 473,05(M+1).

Стадия 10. Синтез N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-метилпропил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида (пример получения 75а).

К раствору соединения 15-к (0,68 г; 1,44 ммоль) в уксусной кислоте (12 мл) при перемешивании добавляли KOCN (0,23 г; 2,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 15-к. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органический экстракт промывали водой (25 мл×2) и солевым раствором (20 мл), после этого высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения из примера получения 75а в виде твердого вещества белого цвета (10 мг, выход 2%).

ПМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,11-6,98 (m, 1H), 6,91-6,76 (m, 2H), 5,13(d, J=8,4 Гц, 1H), 4,03 (t, J=8,3 Гц, 1H), 4,00-3,81 (m, 4H), 3,30-3,0 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,40-1,29 (m, 4H), 1,27 (d, J=15,0 Гц, 3H), 1,19 (d, J=11,3 Гц, 1H), 1,06 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,80 (d, J=6,5 Гц, 2H), 0,66 (d, J=8,0 Гц, 2H), 0,36 (d, J=8,1 Гц, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для C₂₂H₃₂FN₃O₅S: 469,57; измеренная масса: 456,05 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 97,22%.

Стадия 11. Синтез 2-(5-бромпентил)изоиндолин-1,3-диона (14-к).

К раствору 1,5-дибромпентана (13-к) (170,58 мл; 1,26 ммоль) в ДМФА (1,5 л) при перемешивании по частям добавляли фталат калия (12-к) (78,0 г; 0,42 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 мин. По окончании внесения реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч, затем гасили водой (3 л) и экстрагировали диэтиловым эфиром (500 мл×4). Объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл × 2), а затем солевым раствором (500 мл×2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали флэш-хроматографией (60-120 меш) на колонке с силикагелем с использованием 5-10%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 14-к в виде грязно-белого твердого вещества (81 г; выход 65%).

ПМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,82 (dd, J=5,5, 3,1 Гц, 2H), 7,69 (dd, J=5,5, 3,0 Гц, 2H), 3,68 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,38 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,70 (p, J=7,5 Гц, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H).

Стадия 12. Синтез S-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентил)этанэтиоата (15-к).

К раствору соединения 14-к (80 г; 0,27 ммоль) в ДМФА (745 мл) при перемешивании по частям добавляли тиоацетат калия (34 г; 0,29 ммоль) при комнатной температуре в течение 20 мин. По окончании внесения реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ; после ее завершения реакционную смесь гасили ледяной водой (1 л) и

перемешивали в течение 1 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (500 мл) и высушивали в вакууме с получением соединения 15-к в виде грязно-белого твердого вещества (75 г; 95%).

ПМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,84 (dd, J=5,5 Гц, 3,0 Гц, 2H), 7,71 (dd, J=5,5 Гц, 3,1 Гц, 2H), 3,67 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,85 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,73-1,65 (m, 3H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 2H). ЖХ/МС: 292,2 (M⁺+1).

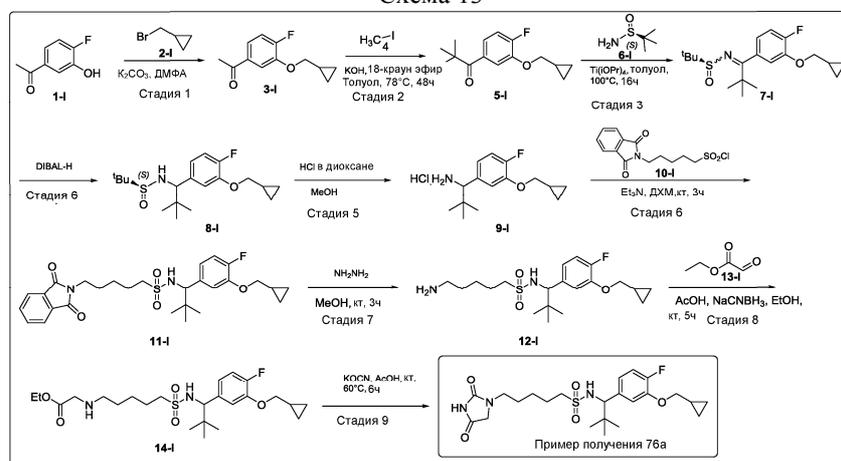
Стадия 13. Синтез 5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентан-1-сульфонилхлорида (11-к).

К раствору соединения 15-к (74 г; 0,25 ммоль) в ацетонитриле (1,35 мл) при перемешивании добавляли 2 н. HCl (135 мл) при 0°C. Затем в смесь добавляли по частям N-хлорсукцинимид (135,8 мл; 1,10 ммоль) в течение 30 мин и реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. После полного израсходования соединения 15-к реакционную смесь гасили ледяной водой (500 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (500 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (500 мл) и соевым раствором (500 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 11-к в виде твердого вещества грязно-белого цвета (73 г; выход 91%).

ПМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,85 (dd, J=5,5 Гц, 3,2 Гц, 2H), 7,72 (dd, J=3,2 Гц, 5,5 Гц, 2H), 3,72 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,68-3,63 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H). ЖХ/МС: 316,1 (M⁺+1).

Пример получения 76а. Синтез N-(1-(3-(2-циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида

Схема 13



Стадия 1. Синтез 1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этан-1-она (3-I).

К раствору соединения 1-I (5,0 г; 32,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) при перемешивании добавляли K₂CO₃ (11,2 г; 81,1 ммоль), а затем (бромметил)циклопропан (3,73 г; 19,4 ммоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3-I (6,61 г; неочищенное). ЖХ/МС: 208,95 (M+1).

Стадия 2. Синтез 1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2,2-диметилпропан-1-она (5-I).

К раствору соединения 3-I (2,2 г; 9,36 ммоль) в сухом толуоле (30 мл) при перемешивании добавляли KOH (5,24 г; 93,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли 18-краун-6-эфир (1,23 г; 4,68 ммоль), а затем йодистый метил (26,5 г; 187 ммоль), и полученную смесь нагревали при 70°C в течение 48 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на chromatographic колонке с получением смеси соединения 5-I и 1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2-метилпропан-1-она (1,0 г; 42,7%). ЖХ/МС: 251,2 (M+1).

Стадия 3. Синтез N-1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2,2-диметилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (7-I).

К раствору соединения 5-I (1,0 г; 4,0 ммоль) и соединения 6-I (0,77 г; 6,4 ммоль) в сухом толуоле (5 мл) при перемешивании добавляли Ti(OiPr)₄ (3,40 г; 12,0 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, гасили водой и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хрома-

тографической колонке с получением смеси соединения 7-I и N-1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2,2-диметилпропилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 г; неочищенное). ЖХ/МС: 354 (M+1).

Стадия 4. Синтез N-1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2,2-диметилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8-I).

К раствору DIBAL-H (1 М раствор в толуоле; 8,0 мл; 8,84 ммоль) в сухом толуоле (5 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор соединения 7-I (1,0 г; 2,83 ммоль) в толуоле (5 мл) при -78°C . Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 8-I: N-1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2,2-диметилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 г; неочищенное). ЖХ/МС: 342,05 (M+1).

Стадия 5. Синтез N-1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2,2-диметилпропан-1-амин гидрохлорида (9-I).

К раствору соединения 8-I (1,0 г; 2,81 ммоль) в метаноле (5 мл) при перемешивании добавляли 4 М HCl в диоксане (1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали растиранием с метил-трет-бутиловым эфиром с получением соединения 9-I (0,5 г; неочищенное) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ/МС: 236,1 (M+1).

Стадия 6. Синтез N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2,2-диметилпропан)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентан-1-сульфонамида (11-I).

К раствору HCl -соли соединения 9-I (0,5 г; 2,12 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (1,0 мл; 10,6 ммоль) при 0°C и перемешивали. К этой реакционной смеси добавляли по каплям соединение 10-I (1,0 г; 3,19 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C в течение 25 мин и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 9-I. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 11-I в виде грязно-белого твердого вещества (0,4 г; неочищенное). ЖХ/МС: 531,1 (M+1).

Стадия 7. Синтез 5-амино-(1-(3-(2-циклопропилэтокси)-4-фторфенил)этил)пентан-1-сульфонамида (12-I).

К раствору соединения 11-I (0,4 г; 0,75 ммоль) в этаноле (5 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидразина (99%, 0,18 мл; 3,77 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем ледяную баню убирали, а реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 11-I. По ее завершении этанол удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в 2 н. HCl (25 мл) и промывали диэтиловым эфиром (25 мл \times 2). Водный слой подщелачивали насыщенным водного раствора аммиака (pH \sim 8) и экстрагировали этилацетатом (25 мл \times 2). Органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 12-I в форме липкой массы желтого цвета (0,2 г; неочищенное). На следующей стадии это вещество использовали без очистки. ЖХ/МС: 401 (M+1).

Стадия 8. Синтез этил-(5-(N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-2,2-диметилпропил)-сульфамоил)пентил)глицината (14-I).

К раствору соединения 12-I (0,2 г; 0,5 ммоль) в этиловом спирте (8 мл) при перемешивании добавляли этил-2-оксоацетат (50%-ный раствор в толуоле; 56 мг; 0,55 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли по каплям раствор NaCNBH_3 (37,2 мг, 0,6 ммоль) в этаноле (8 мл; с содержанием 2 капель уксусной кислоты) при комнатной температуре в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали еще в течение 4 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 11-I. Этанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2). Органический экстракт последовательно промывали водой (20 мл) и соевым раствором (15 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 14-I (0,15 г; неочищенное), которое использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ/МС: 487,1 (M+1).

Стадия 9. Синтез N-(1-(3-(2-циклопропилэтокси)-4-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида (пример получения 76а).

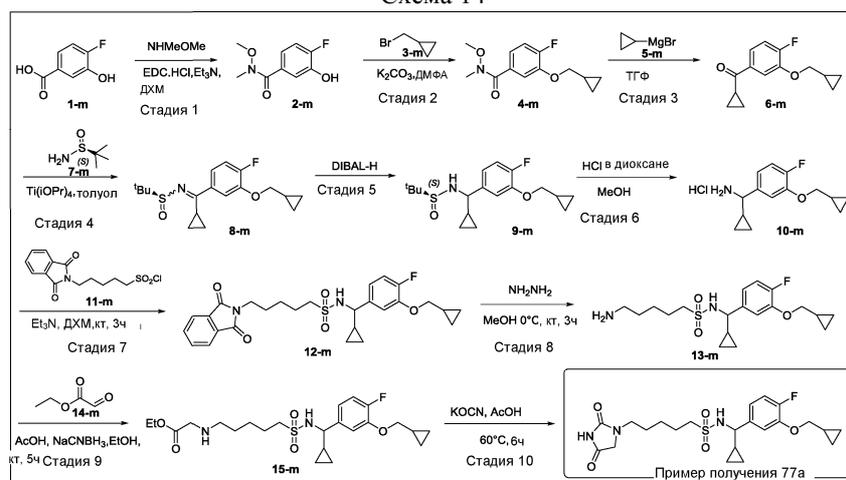
К раствору соединения 14-I (0,15 г; 0,30 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) при перемешивании добавляли KOCN (50 мг; 0,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нагревали при 60°C в течение 6 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до

полного израсходования соединения 14-I. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2). Органический экстракт промывали водой (50 мл) и соевым раствором (15 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения из примера получения 76а в виде твердого вещества белого цвета (20 мг, выход 14%).

ПМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,65 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J=11,4, 8,2$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,76 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 2H), 3,10-3,01 (m, 2H), 2,65 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 2,35 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 2,00 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,34 (d, $J=1,7$ Гц, 3H), 1,06-0,99 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,58 - 0,55 (m, 2H), 0,36-0,28 (m, 2H); МС/ИЭР (m/z). Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 483,60; измеренная масса; чистота ЖХ/МС: 482,15 (M-H).

Пример получения 77а. Синтез N-(циклопропил(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)метил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида

Схема 14



Стадия 1. Синтез 4-фторо-3-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (2-m).

К раствору соединения 1-m (10,0 г; 64,1 ммоль) в дихлорметане (120 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (17 г; 121 ммоль), затем N,O-диметилгидроксиламин-HCl (7,5 г; 76,9 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли EDCI-HCl (18,4 г; 96,1 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2-m (10 г; неочищенное). ЖХ/МС: 200,15 (M+1).

Стадия 2. Синтез 3-(циклопропилметокси)-4-фторо-3-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (4-m).

К раствору соединения 2-m (10,0 г; 50,2 ммоль) в ДМФА (100 мл) при перемешивании добавляли K_2CO_3 (13,8 г; 100 ммоль), а затем (бромметил)циклопропан (8,14 г; 60,3 ммоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 25-30%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 4-m (10 г; 78,6%). ЖХ/МС: 253,9 (M+1).

Стадия 3. Синтез 1-3-(циклопропилметокси)-5-фторфенилэтан-1-она (6-m).

К раствору соединения 4-m (4,0 г; 15,8 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) при перемешивании добавляли свежеприготовленный циклопропилмагнийбромид (20,5 мл; 20,5 ммоль) при -10°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 15%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 6-m (1,5 г; 40,5%). ЖХ/МС: 234,95 (M+1).

Стадия 4. Синтез N-(циклопропил(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8-m).

К раствору соединения 6-m (1,5 г; 6,41 ммоль) и соединения 7-m (1,24 г; 10,2 ммоль) в сухом толуоле (25 мл) при перемешивании добавляли $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (3,79 г; 12,8 ммоль). Полученную смесь нагревали с дефлегмированием в течение 16 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную

смесь разбавляли этилацетатом, гасили водой и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 10%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 8-м (1,2 г; неочищенное). ЖХ/МС: 338,05 (M+1).

Стадия 5. Синтез N-(циклопропил(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (9-м).

К раствору DIBAL-H (1 М раствор в толуоле; 1,78 мл; 1,78 ммоль) в сухом толуоле (3 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор соединения 8-м (0,3 г; 0,89 ммоль) в толуоле (3 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 10%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 9-м (0,1 г; 33 %). ЖХ/МС: 340,05 (M+1).

Стадия 6. Синтез (R)-циклопропил(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)метанамина гидрохлорида (10-м).

К раствору соединения 9-м (0,1 г; 0,29 ммоль) в диоксане (5 мл) при перемешивании добавляли 4 М HCl в диоксане (5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром с получением соединения 10-м (75 мг, неочищенное). ЖХ/МС: 237,1 (M+1).

Стадия 7. Синтез (R)-N-(циклопропил(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)метил)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентан-1-сульфонамида (12-м).

К раствору HCl -соли соединения 10-м (0,075 г; 0,27 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (0,19 мл; 1,38 ммоль) при 0°C и перемешивали. К этой реакционной смеси добавляли по каплям соединение 11-м (0,13 г; 0,41 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C в течение 25 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 10-м. Реакционную смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (25 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на системе Combiflash с использованием 15-20%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 12-м (0,1 г; 70,4%). ЖХ/МС: 513,15 (M-1).

Стадия 8. Синтез 5-амино-N-(циклопропил(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)метил)пентан-1-сульфонамида (13-м).

К раствору соединения 12-м (0,1 г; 0,19 ммоль) в MeOH (1 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидразина (99%; 48 мкл; 0,97 ммоль) при 0°C , а затем ледяную баню убирала. Реакционную смесь довели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 12-м. По ее завершении метанол удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Остаток растворяли в 2н. HCl (10 мл) и промывали диэтиловым эфиром (10 мл \times 3). Водный слой подщелачивали насыщенным водным раствором аммиака ($\text{pH} \sim 8$) и экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 4). Органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 13-м (70 мг, неочищенное). Этот продукт на следующей стадии использовали без очистки. ЖХ/МС: 385,1 (M+1).

Стадия 9. Синтез этил-(5-(N-(циклопропил(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)метил)сульфамойл)пентил)глицината (15-м).

К раствору соединения 13-м (0,07 г; 0,18 ммоль) в этиловом спирте (3 мл) при перемешивании добавляли соединение 14-м (50%-ный раствор в толуоле; 20 мкл; 0,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли по каплям раствор NaCNBH_3 (13 мг; 0,21 ммоль) в этаноле (2 мл; с содержанием одной капли уксусной кислоты) при комнатной температуре в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали еще в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 13-м. Этанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл \times 2). Органический экстракт последовательно промывали соевым раствором (25 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 15-м (70 мг, неочищенное), которое использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ/МС: 471,15 (M+1).

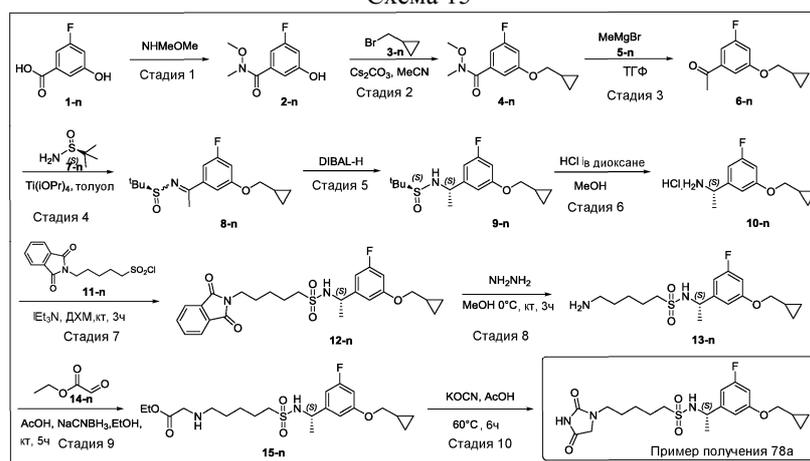
Стадия 10. Синтез N-(циклопропил(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)метил)-5-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида (пример получения 77a).

К раствору соединения 15-м (0,07 г; 0,14 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) при перемешивании до-

бавляли KOCN (24 мг, 0,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл×2). Органический экстракт промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения из примера получения 77а в виде липкого твердого вещества (5 мг; чистота по ВЭЖХ: 77%).

Пример получения 78а. Синтез ((S)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-5-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)пентан-1-сульфонамида

Схема 15



Стадия 1. Синтез 3-фторо-5-гидрокси-N-метокси)-N-метилбензамида (2-н).

К раствору соединения 1-н (3,0 г; 19,2 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (5,5 г; 28,0 ммоль), затем добавляли N,O-диметилгидроксиламин·HCl (2,24 г; 23,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли EDCI·HCl (5,53 г; 28,0 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2-н (3,8 г; неочищенное). ЖХ/МС: 200 (M+1).

Стадия 2. Синтез 3-(циклопропилметокси)-5-фторо-N-метокси-N-метилбензамида (4-н).

К раствору соединения 2-н (3,8 г; 19,2 ммоль) в ACN (30 мл) при перемешивании добавляли Cs₂CO₃ (9,1 г; 28,0 ммоль), а затем (бромметил)циклопропан (3-н) (3,8 г; 28,0 ммоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 25-30%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 4-н (2,6 г; 54,1%). ЖХ/МС: 254 (M+1).

Стадия 3. Синтез 1-(3-(циклопропилметокси)-5-фторфенил)этан-1-она (6-н).

К раствору соединения 4-н (2,6 г; 10,2 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) при перемешивании добавляли метилмагнийбромид (5-н) (3,0 М в ТГФ; 6,84 мл; 20,5 ммоль) при -10°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 12 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 10%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 6-н (1,8 г; 84%). ЖХ/МС: 209 (M+1).

Стадия 4. Синтез (S)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-5-фторфенил)этил)диен)-2-метилпропан -2-сульфинамида (8-н).

К раствору соединения 6-н (1,8 г; 8,65 ммоль) и соединения 7-н (1,78 г; 14,7 ммоль) в сухом толуоле (20 мл) при перемешивании добавляли Ti(OiPr)₄ (6,83 г; 21,6 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 10%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 8-н (2,6 г; неочищенное). ЖХ/МС: 312,15 (M+1).

Стадия 5. Синтез (S)-N-((S)-(1-(3-(циклопропилметокси)-5-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (9-n).

К раствору DIBAL-H (1 М раствор в толуоле; 41,7 мл; 41,75 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор соединения 8-n (2,6 г; 8,35 ммоль) в толуоле (10 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl и разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке при помощи 10%-ной смеси этилацетат/гексан с получением соединения 9-n (1,2 г; 45,8%). ЖХ/МС: 314,05 (M+1).

Стадия 6. Синтез (S)-1-(3-(циклопропилметокси)-5-фторфенил)этан-1-амин гидрохлорида (10-n).

К раствору соединения 9-n (1,2 г; 3,83 ммоль) в диоксане (5 мл) при перемешивании добавляли 4M HCl в диоксане (10 мл), и полученная смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч (о завершении реакции судили по результатам ТСХ). Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали растирированием с диэтиловым эфиром с получением соединения 10-n (1,3 г; неочищенное). ЖХ/МС: 210 (M+1).

Стадия 7. Синтез (S)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-5-фторфенил)этил)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пентан-1-сульфонамида (12-n).

К раствору HCl-соли соединения 10-n (1,3 г; 5,29 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (2,21 мл; 15,8 ммоль) при 0°C и перемешивали. К этой реакционной смеси добавляли по каплям соединение 11-n (2,51 г; 7,94 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0°C и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 10-n. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 . Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 15-20% смеси этилацетат/гексан с получением соединения 12-n в виде грязно-белого твердого вещества (1,5 г; 58,1 %). ЖХ/МС: 489,1 (M+1).

Стадия 8. Синтез (S)-5-амино-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-5-фторфенил)этил)пентан-1-сульфонамида (13-n).

К раствору соединения 12-n (1,5 г; 3,07 ммоль) в метаноле MeOH (20 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидразина (99%; 0,48 мл; 15,3 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Ледяную баню убирали, а реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 12-n. По ее завершении, метанол удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в 2 н. HCl (10 мл) и промывали диэтиловым эфиром (10 мл×3). Водный слой подщелачивали водным раствором аммиака (pH ~8) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×4). Органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 13-n в форме липкой массы (1,1 г; неочищенное). На следующей стадии этот продукт использовали без очистки. ЖХ/МС: 359 (M+1).

Стадия 9. Синтез этил-(S)-(5-(N-(1-(3-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)этил)-сульфамойл)-пентил)глицината (15-n).

К раствору соединения 13-n (0,6 г; 1,68 ммоль) в этиловом спирте (10 мл), при перемешивании добавляли этил-2-оксоацетат (14-n) (50%-ный раствор в толуоле, 0,36 мл; 1,85 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли по каплям раствор NaCNBH_3 (426 мг; 2,02 ммоль) в этаноле (5 мл; с содержанием 2 капель уксусной кислоты) при комнатной температуре в течение 10 мин, и реакционную смесь перемешивали еще в течение 4 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ до полного израсходования соединения 13-n. Этанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (75 мл×2). Органический экстракт последовательно промывали солевым раствором (75 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 15-n (0,8 г; неочищенное). На следующей стадии его использовали без очистки.

Стадия 10. Синтез ((S)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-5-фторфенил)этил)-5-(2,4-диоксоимидазолдин-1-ил)пентан-1-сульфонамида (пример получения 78a).

К раствору соединения 15-n (0,8 г; 1,86 ммоль) в уксусной кислоты (10 мл) при перемешивании добавляли KOCN (0,3 г; 3,72 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нагревали при 60°C в течение 6 ч. Ход реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (75 мл×2). Органический экстракт промывали солевым раствором (20 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (элюирование при помощи 3-4% метанола в дихлорметане) с получением соединения из примера получения 78a в виде

твердого вещества белого цвета (0,22 г; 26%).

ПМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,83-6,72 (m, 2H), 6,64 -6,60 (m, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,13 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 1,61-1,41 (m, 2H), 1,34 (t, J = 6,3 Гц, 4H), 1,26 - 1,02 (m, 4H), 0,60 - 0,49 (m, 2H), 0,34 - 0,22 (m, 2H). МС/ИЭР (m/z): рассчитано для C₂₀H₂₈FN₃O₅S: 441,52; измеренная масса: 440,1 (M-H); чистота по ВЭЖХ: 99,1%.

Биологические методы.

А. Лекарственные средства, реактивы и клеточные линии.

Испытуемые соединения суспендировали в ДМСО при концентрации, например, 100 ммоль/л, фтордезоксифуридина (FUdR), который можно заказать в компании Sigma (Сент-Луис, Миссури), и хранили в стерильной воде двойной дистилляции при стоковых концентрациях 50 ммоль/л.

Рекомбинантную человеческую дезоксиридиннуклеотидогидролазу (дУТФаза) экспрессировали и очищали, как описано в литературе (Ladner RD, Carr SA, Huddleston MJ, McNulty DE, Caradonna SJ. J Biol Chem. 1996 Mar 29; 271(13):7752-7). Все исходные растворы лекарственных веществ разделяли на аликваты и разбавляли нужным образом перед использованием. Олигонуклеотидный праймер, матрицы и меченные флуорофором и молекулой-гасителем детекторные зонды синтезированы компанией Integrated DNA Technologies (Коралвилль, Айова), их подвергали очистке электрофорезом в полиакриламидном геле и перерастворяли в стерильной воде без нуклеазной активности Omnipur (EMD Chemicals USA, Гиббстаун, Нью-Джерси) при стоковой концентрации 100 мкмоль/л. Две неэмиссионные (темные) гасящие молекулы, включенные в детекторные зонды, включают гаситель флуоресценции "Iowa black" (IBFQ, максимум поглощения 531 нм) и ZEN (несокр., максимум поглощения 532 нм). Используемая флуоресцентная метка представляет собой 6-FAM (5'-карбоксифлуоресцеин, максимум возбуждения=494 нм, максимум излучения=520 нм). Зонды далее разбавляли с получением рабочего раствора 10 мкмоль/л и аликвотировали, чтобы избежать повторных циклов замораживания/оттаивания. ДНК-полимеразу AmpliTaq Gold, буфер GeneAmp 10X PCR Buffer 2, MgCl₂ и оптические 96-луночные реакционные планшеты MicroAmp приобретали в компании Applied Biosystems (Карлсбад, Калифорния). Дезоксинуклеозидтрифосфатные основания (dNTPs) приобретали индивидуально при стоковой концентрации 100 ммоль/л в компании New England Biolabs, со сертифицированной чистотой по ВЭЖХ >99% (Ипсуич, Массачусетс).

В. Компоненты анализа, приборы и условия флуоресценции в реальном времени.

Реакционные смеси содержали праймер, зонд и матрицу при эквимольной конечной концентрации 0,4 мкмоль/л. Хлорид магния (MgCl₂) включали при конечной концентрации 2 ммоль/л. Неограничивающие dNTPs включали в реакционную смесь в избытке при конечной концентрации 100 мкмоль/л (исключены дУТФ/дТТФ). Добавляли ДНК-полимеразу AmpliTaq Gold в количестве 0,875 ед./реакцию, вносили 2,5 мкл буфера "10X PCR buffer 2" и вносили дважды дистиллированную воду (ddH₂O) без нуклеазы, до конечного реакционного объема 25 мкл. Для анализа ингибирования дУТФ объем ddH₂O дополнительно изменяли с учетом дополнительных 1 мкл дУТФазы (10 нг/мкл) и 1 мкл ингибитора или ДМСО-контроля. Определение температурного профиля и флуоресценции проводили с использованием "изо-термической" программы на базе ПЦР-системы в режиме реального времени компании Applied Biosystems, 7500 Real-Time PCR System. Для анализа dNTPs, температурный профиль состоял из 8-минутной стадии при 37°C, а затем стадии 10 мин при 95°C для "горячего старта" Tag-полимеразы, и времени удлинения праймера вплоть до 30 мин при 60°C в зависимости от задачи исследования. Спектры исходной флуоресценции для 6-FAM измеряли с использованием фильтра А с заданными временными интервалами для отслеживания хода анализа при помощи программного обеспечения для определения последовательности Sequence Detection Software (SDS, версия 1.4, Applied Biosystems), и экспортировали и анализировали в программе Microsoft Excel (Microsoft, Редмонд, Вашингтон) и Prism (GraphPad Software, Ла-Холья, Калифорния). Значения флуоресценции для холостых реакций (без учета ограничения по dNTP) вычитали для получения нормированных единиц флуоресценции (NFU) для учета фоновой флуоресценции.

С. Анализ ингибирования роста клеток (MTS).

Анализ с помощью набора Cell Titer Aqueous MTS assay (Promega) проводили в соответствии с инструкцией производителя. Значения IC_{50(72h)} рассчитывали по кривым сигмоидального дозозависимого эффекта с применением программного обеспечения Prism (Graphpad, Сан-Диего, Калифорния). Эффект взаимодействия лекарственных веществ определяли методом показателя аддитивности (CI, от англ. combination index) с применением программного обеспечения Calcsyn (Biosoft, Фергюсон, Миссури). Затронутую фракцию (FA, от англ. fraction affected) рассчитывается на основе процентной доли ингибирования роста: FA=(100 - % замедления роста)/100. Значения CI <1 означают синергизм; значения 1-1,2 означают суммирование, а значения >1,2 означают антагонизм.

Д. Анализ образования колонии.

Проводили анализ колонии, показывающий способность раковых клеток ободочной кишки (SW620, HCT116), немелкоклеточного рака легкого (A549, H460, H1299 и H358) и молочной железы (MCF7) выживать и пролиферировать после непродолжительного 24-часового воздействия тестируемых соединений, флоксуридина (FUdR) и комбинаций. Более конкретно, клетки высевали с плотностью от 50 до 100

клеток/в лунке на 24-луночных планшетах. Через 24 часа клетки обрабатывали возрастающими концентрациями испытываемого соединения, фиксированной дозой FUDR и их комбинацией. Через 24 ч лекарственное вещество удаляли, клетки промывали и давали возможность вырасти в течение 10-14 дней. По завершении роста клетки фиксировали в 60% охлажденном на льду метаноле и окрашивали 0,1% кристаллическим фиолетовым, сканировали и подсчитывали. Данные представлены в процентах от необработанного контроля (среднее \pm стандартное отклонение). Показатель затронутой фракции и показатель аддитивности рассчитывали по методу Чоу-Талалай, причем значение <1 указывает на синергическое взаимодействие лекарственных веществ.

Е. Анализ *in vivo*.

Эксперименты по ксенотрансплантации проводили на самцах NU/NU бестимусных мышей (Charles River, Вилмингтон, Массачусетс) в возрасте 6-8 недель. Устанавливали подкожные ксенотрансплантаты A549 и давали им вырасти, пока они не достигали размера $\sim 50 \text{ мм}^3$ (день 1). Животные случайным образом разбивали по группам лечения: лекарственная основа, пеметрексед 50 мг/кг, испытываемое соединение и комбинация "пеметрексед плюс испытываемое соединение" ($n=5$, группа). Пеметрексед вводили по 50 мг/кг путем внутривенной инъекции каждые два дня. Испытуемое соединение вводили, например, в количестве 75 мг/кг путем внутривенной инъекции каждые два дня. Комбинацию пеметрекседа и исследуемого соединения вводили путем внутривенной инъекции, например, каждые два дня. Два перпендикулярных диаметра опухолей измерял каждые 2 дня с помощью цифрового штангенциркуля один и тот же исследователь. Объем опухоли (TV, от англ. Tumor volume) рассчитывали по следующей формуле: $TV (\text{мм}^3) = (\text{длина} [\text{мм}] \times (\text{ширина} [\text{мм}]^2) / 2$. Мышей проверяли каждый день на предмет общего состояния здоровья, а вес тела измеряли каждые 2 дня как показатель токсичности. Все протоколы работы с животными одобрены Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных (IACUC).

Ингибирование дУТФазы.

Проводили скрининг испытываемых соединений с помощью флуоресцентного анализа. В этом анализе применяют подход, основанный на ДНК-полимеразе, с использованием олигонуклеотидной матрицы с 3 различными областями: 3'-участок связывания праймера, участок обнаружения дУТФ/тимидинтрифосфата (ТТР) в середине матрицы и 5'-участок связывания зонда, маркированного 6-флауин-аденинмононуклеотидом (FAM), которая включает фрагмент гасителя флуоресценции типа "чёрная дыра". Во время реакции зонд и праймер гибридизуются с олигонуклеотидной матрицей с образованием комплекса матрица/праймер/зонд. Когда Таq-полимераза связывается с праймером в комплексе тимидинтрифосфата (ТТР) в присутствии дУТФ, происходит успешное удлинение зарождающейся молекулярной цепи, а внутренняя экзонуклеазная активность в направлении 5' - 3' Таq-полимеразы расщепляет и вытесняет маркированный 6-флауин-аденинмононуклеотидом (FAM) зонд в направлении 5'-3', высвобождая флуорофор 6-FAM из точки его близости к трем гасителям. Это смещение эффективно нарушает резонансную передачу энергии Фурстера (FRET), и полученная в результате флуоресценция, детектируемая при возбуждении, прямо пропорциональна количеству дУТФ, доступному в анализе для включения в соединение. И наоборот, когда дУТФ не доступен, израсходован или разложился под действием дУТФазы и больше не доступен для включения, происходит остановка Таq-полимеразы, и появляется задержка удлинения и/или обрыв зарождающейся молекулярной цепи. В этом случае гидролиз/разрушение зонда не происходит, и зонд остается темным, поскольку сохраняется гашение флуоресценции за счет FRET. Поскольку флуоресценция прямо пропорциональна концентрации дУТФ, этот анализ можно легко модифицировать для измерения дУТФ и влияния ингибиторов на гидролиз дУТФ под действием фермента дУТФазы. Матрица ВHQ-DT6 (гаситель флуоресценции типа "чёрная дыра" - матрица для детекции № 6) для обнаружения вплоть до 60 пмоль дУТФ, включена для этого способа применения такого анализа вместе с 50 пмоль дУТФ и 5 нг рекомбинантной дУТФазы. Реакцию проводят инкубацией при 37°C в течение 8 мин и заканчивают 10-минутной инкубацией при 95°C для одновременной дезактивации дУТФазы и активации "горячего старта" Таq-полимеразы. Флуоресценция, генерируемая во время стадии детектирования, прямо пропорциональна концентрации дУТФ, оставшегося после 8-минутной инкубации. Можно определить концентрацию дУТФ по окончании реакции, а, следовательно, и ингибирование дУТФазы в присутствии и отсутствие ингибиторов и соответствующих ДМСО-контролей (диметилсульфоксид).

Испытываемые соединения оценивали на предмет их противоопухолевой активности в колоректальных раковых клетках с использованием теста ингибирования роста MTS. Клетки HCT116 и SW620 подвергали воздействию возрастающих концентраций каждого агента в течение 72 ч, и ингибирование роста непосредственно сравнивали с контрольной пробой, которую обрабатывали лекарственной основой. NSCLC-клетки линии A549 и H1299 подвергали воздействию возрастающих концентраций каждого агента в течение 72 ч, и ингибирование роста непосредственно сравнивают с контрольной пробой, которую обрабатывали лекарственной основой.

Замедление роста.

Тесты ингибирования роста MTS проводили для оценки эффективности тестируемых соединений по отдельности и в сочетании с ингибитором фторпиримидин тимидилатсинтазы (ТС) 5-фторурацилом

(5-ФУ) в ингибировании роста на моделях линий колоректальных клеток (HCT116 и SW620). Увеличение концентрации 5-ФУ в интервале от 0 до 100 мкмоль/л показало дозозависимое увеличение ингибирования роста в обеих анализируемых линиях колоректальных раковых клеток. Анализировали воздействие одновременно возрастающих концентраций 5-ФУ и тестируемого соединения при постоянной концентрации 25 мкмоль/л.

Снижение жизнеспособности раковых клеток.

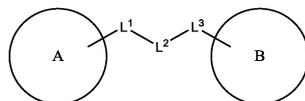
Анализ образования клеточных колоний проводили для оценки эффективности тестируемых соединений по отдельности и в сочетании с ингибитором фторпиримидин-тимидилатсинтазы (ТС) фтордезоксисуридином (FUdR) при снижении жизнеспособности раковых клеток в моделях линий клеток колоректального рака (HCT116), рака груди (MCF-7) и немелкоклеточного рака легких (H1299, A549, H358 и H460). С возрастающими концентрациями FUdR в интервале от 0,5 до 2,5 мкмоль/л было показано дозозависимое снижение образования колоний во всех исследованных клеточных линиях. В клетках колоректального рака концентрации испытываемых соединений, варьирующиеся, например, от 3,1 до 50 мкмоль/л, комбинировали с 0,5 мкмоль/л FUdR в клетках HCT116 и с 1 мкмоль/л FUdR в клетках SW620.

Следует понимать, что, хотя настоящее изобретение было конкретным образом описано в ряде аспектов, воплощений и дополнительных признаков, но специалисты в данной области техники могут прибегнуть к модификации, улучшению и изменению таких аспектов, воплощений и дополнительных признаков, и при этом считается, что такие модификации, улучшения и изменения охвачены объемом настоящего изобретения.

Настоящее изобретение описано в настоящем документе в широком смысле и в родовых понятиях. Каждый из более узких видовых признаков и менее общих группировок, входящих в общее описание, также является частью настоящего изобретения. Кроме того, в тех случаях, когда признаки или аспекты изобретения описаны в терминах групп Маркуша, специалисты в данной области техники поймут, что в этом случае изобретение также описывается в терминах любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

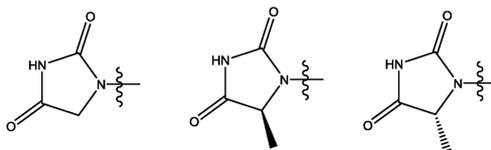


(I)

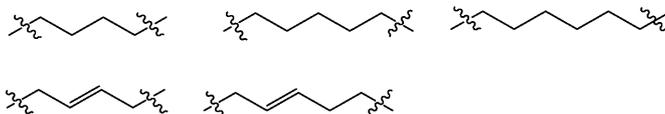
или его фармацевтически приемлемая соль,

где

A представляет собой



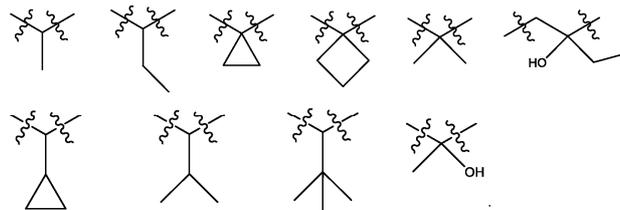
L¹ представляет собой



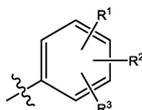
L² представляет собой группу -SO₂NR⁵⁰-, в которой сера присоединена к L¹;

R⁵⁰ представляет собой водород;

L³ представляет собой



B представляет собой



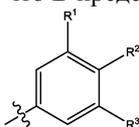
где

R^1 представляет собой H;
 R^2 представляет собой F или H;
 R^3 представляет собой H или $-OR^{20}$;
 R^{20} представляет собой H, $(CH_2)_w-R^{21}$ или C_1-C_6 -алкил;
 R^{21} представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_{10} -алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя гидрокси, или фтор, или

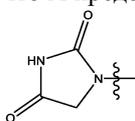


где каждый $R^{22}-R^{24}$ независимо представляет собой гидрокси или C_1-C_3 -алкил; и w представляет собой 1 или 2.

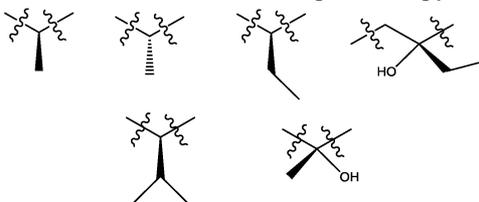
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что В представляет собой



3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что А представляет собой

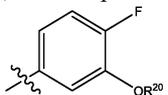


4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что L^3 выбирают из группы, состоящей из

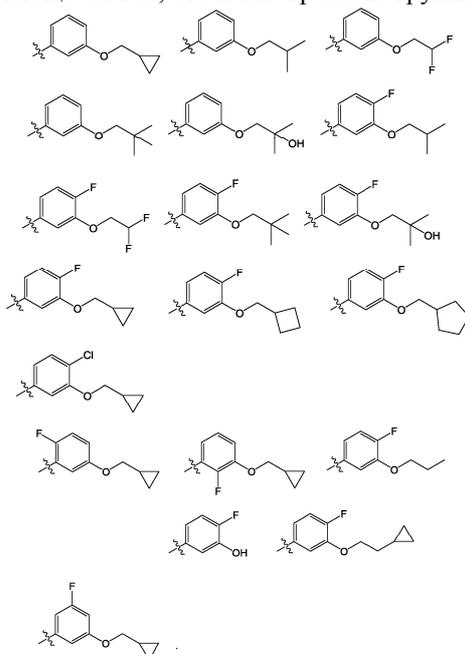


где левая сторона указанных фрагментов присоединена к L^2 .

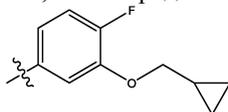
5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что В представляет собой



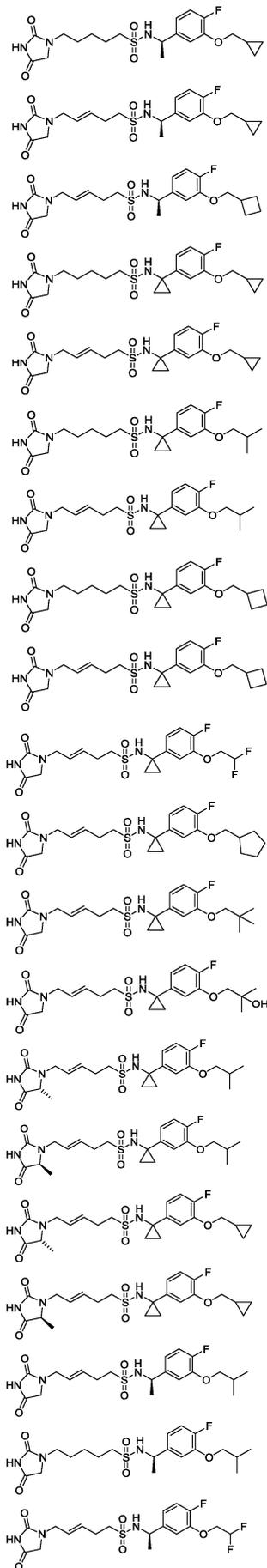
6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что В выбирают из группы, состоящей из

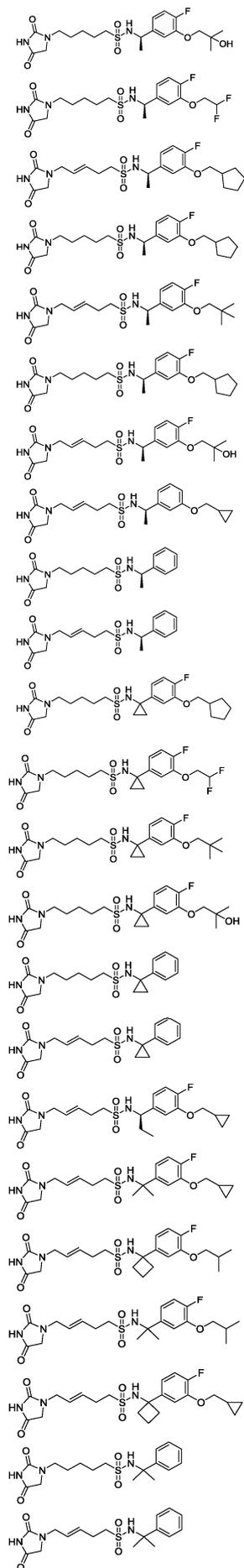


7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что В представляет собой

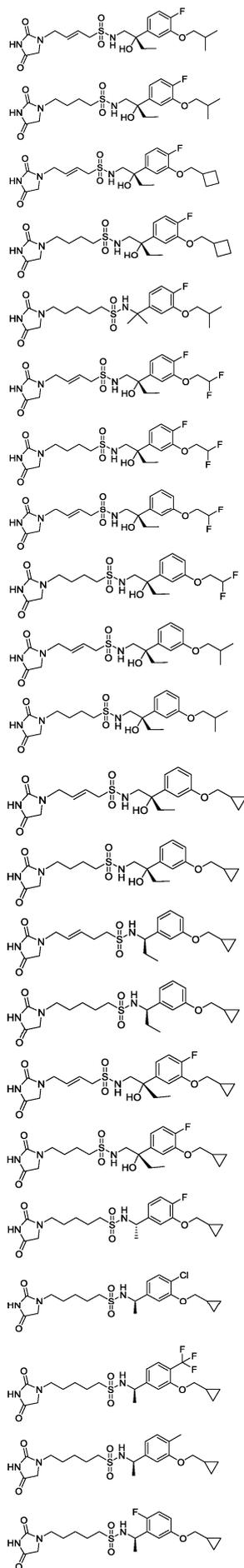


8. Соединение, выбранное из

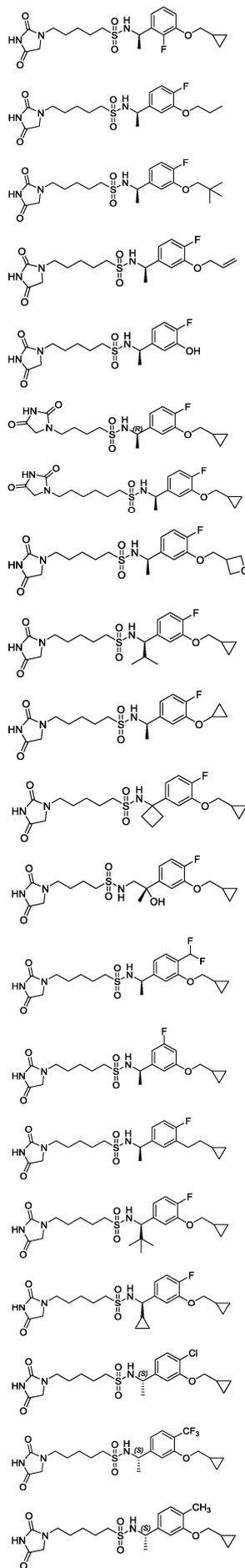


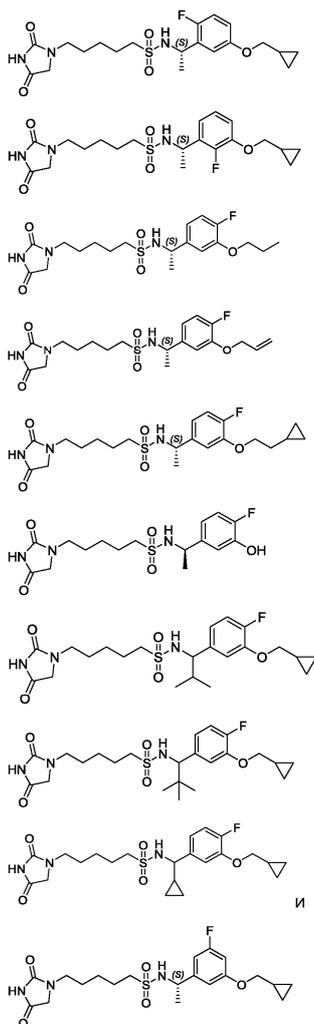


037990



037990





9. Композиция, ингибирующая дезоксиуридинтрифосфатазу (дУТФазу), включающая эффективное количество соединения по любому из пп.1-8 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

10. Способ ингибирования дУТФазы, включающий введение в контакт дУТФазы с терапевтически эффективным количеством соединения по любому из пп.1-8.

11. Способ повышения эффективности терапии, направленной на ингибирование дУТФазы, включающий введение в контакт дУТФазы с терапевтически эффективным количеством соединения по любому из пп.1-8.

12. Способ устранения резистентности к терапии, направленной на ингибирование дУТФазы, включающий введение в контакт дУТФазы с терапевтически эффективным количеством соединения по любому из пп.1-8.

13. Способ лечения заболевания, лечению которого препятствует экспрессия или сверхэкспрессия дУТФазы, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-8, где указанное заболевание представляет собой рак.

14. Способ ингибирования роста раковой клетки, включающий введение в контакт указанной клетки с терапевтически эффективным количеством соединения по любому из пп.1-8 и терапевтически эффективным количеством направленного на ингибирование дУТФазы терапевтического средства.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанную раковую клетку выбирают из раковой клетки толстой кишки, колоректальной раковой клетки, раковой клетки желудочно-кишечного тракта, раковой клетки головы и шеи, раковой клетки молочной железы, раковой клетки легкого или раковой клетки крови.

16. Способ лечения заболевания у пациента, лечению которого препятствует экспрессия или сверхэкспрессия дУТФазы, включающий:

- а) скрининг образца клетки или ткани пациента;
- б) определение уровня экспрессии дУТФазы в образце;
- в) введение пациенту, в образце которого показана сверхэкспрессия дУТФазы, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-8, где указанное заболевание представляет собой рак.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из рака толстой кишки, колоректального рака, рака желудочно-кишечного тракта, рака пищевода, рака головы и шеи, рака молочной железы, рака легких, рака желудка, рака печени, рака желчного пузыря или рака поджелудочной железы или лейкемии.

18. Набор, включающий соединение по любому из пп.1-8, а также инструкцию по применению для диагностики или лечения рака.

