

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038942**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2021.11.12

(21) Номер заявки

201590457

(22) Дата подачи заявки

2013.08.28

(51) Int. Cl. *C07D 309/14* (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 333/46 (2006.01)
C07C 311/37 (2006.01)
C07D 295/26 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)

**(54) СУЛЬФАМОИЛ-АРИЛАМИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В**

(31) 12182076.5; 12185055.6; 12190837.0;
13157230.7; 13169574.4(32) 2012.08.28; 2012.09.19; 2012.10.31;
2013.02.28; 2013.05.28

(33) EP

(43) 2015.06.30

(86) PCT/EP2013/067821

(87) WO 2014/033170 2014.03.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
ЮСИ (IE)**(72) Изобретатель:
**Ванди Козн, Ласт Стефан Жюльен,
Ромбу Герт, Версхюэрен Вим Гастон,
Рабуассон Пьер Жан-Мари Бернар
(BE)**(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) D. CAI ET AL.: "Identification of Disubstituted Sulfonamide Compounds as Specific Inhibitors of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA Formation", *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, vol. 56, no. 8, 1 August 2012 (2012-08-01), pages 4277-4288, XP055059505, ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.00473-12, abstract, figure 3; compounds B (CCC-0346), page 4278, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 3, page 4282, right-hand column, paragraph 4 - page 4283, right-hand column,

paragraph 1, page 4286, right-hand column, last paragraph - page 4287, left-hand column, paragraph 1

NAM DOO KIM ET AL.: "Discovery of novel HCV polymerase inhibitors using pharmacophore-based virtual screening", *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS*, PERGAMON, GB, vol. 21, no. 11, 4 April 2011 (2011-04-04), pages 3329-3334, XP028211474, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2011.04.010 [retrieved on 2011-04-09], table 1; compounds 14, 15

MAI S. MABROUK: "Discovering best candidates for Hepatocellular Carcinoma (HCC) by in-silico techniques and tools", *INT. J. BIOINFORMATICS RESEARCH AND APPLICATIONS*, vol. 8, no. 1/2, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 141-152, XP055059465, page 148; figures 5, 6, page 151, paragraph 1, tables 3, 4

LAMBENG ET AL.: "Arylsulfonamides as a new class of cannabinoid CB1 receptor ligands: Identification of a lead and initial SAR studies", *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS*, PERGAMON, vol. 17, no. 1, 22 December 2006 (2006-12-22), pages 272-277, XP005812156, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2006.09.049, table 3; compound 18

ZHANG XIAOQIAN ET AL.: "A potent small molecule inhibits polyglutamine aggregation in Huntington's disease neurons and suppresses neurodegeneration in vivo", *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US*, vol. 102, no. 3, 18 January 2005 (2005-01-18), pages 892-897, XP009116402, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.0408936102, figure 2A; compound C2

US-A1-2010016310

WO-A2-02064618

US-A1-2005239833

US-A1-2011009622

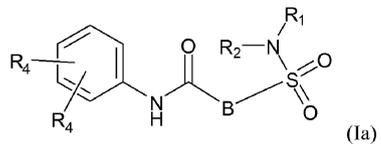
WO-A1-2013006394

WO-A1-2013096744

(57) Ингибиторы репликации HBV формулы (Ia)

038942 B1

038942 B1



в том числе их стереохимически изомерные или таутомерные формы, а также их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где В, R₁, R₂ и R₄ имеют значения, определенные в изобретении. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти ингибиторы, а также к их применению отдельно или в комбинации с другими ингибиторами HBV в терапии, активной в отношении HBV.

038942 B1

038942 B1

Предпосылки изобретения

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

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

HBV вызывал эпидемии кое-где в Азии и Африке, и он является эндемичным в Китае. HBV инфицировано приблизительно 2 миллиарда людей по всему миру, из которых у приблизительно 350 миллионов людей развились хронические инфекции. Вирус вызывает заболевание гепатит В, и хроническая инфекция связана с сильно возрастающим риском развития цирроза и печеночно-клеточного рака.

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

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

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

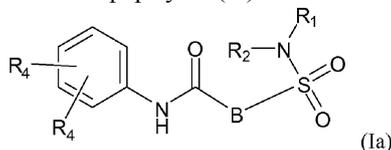
WO 2013/006394, опубликованная 10 января 2013 г., и WO 2013/096744, опубликованная 27 июня 2013 г., относятся к подклассам сульфамойлариламидов, активных в отношении HBV.

Среди проблем, с которыми можно встретиться при использовании противовирусных препаратов против HBV прямого действия, выделяют токсичность, мутагенность, недостаточную селективность, слабую эффективность, слабую биодоступность и сложность синтеза.

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

Описание изобретения

Изобретение относится к соединениям формулы (Ia)



или их стереоизомерной или таутомерной форме, где

B представляет собой моноциклическое 5-6-членное ароматическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 5-6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R₁ представляет собой водород;

R₂ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃; бензил; C(=O)R₅; CFH₂; CF₂H; CF₃; 3-7-членное насыщенное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃; 3-7-членный насыщенный циклический углеводород, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃; или -C₁-C₃алкил- (3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N), где 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

или R₁, R₂ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько дополнительных гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 5-7-членное насыщенное кольцо

замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

каждый R₄ независимо выбран из водорода, фтора, C₁-C₄алкилокси, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ или 3-5-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O и N;

R₅ представляет собой C₁-C₆алкил, CFH₂, CF₂H, CF₃ или 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

или их фармацевтически приемлемой соли или сольваты.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (Ia) и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение также относится к применению соединений формулы (Ia) для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения инфекции, вызываемой HBV, у млекопитающего.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к комбинированному препарату для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении инфекций, вызываемых HBV, содержащему (a) терапевтически эффективное количество соединения формулы (Ia) или (Ib) и (b) другой ингибитор HBV, выбранный из интерферона-α (IFN-α), пегилированного интерферона-α, ЗТС или адефовира.

Определения.

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

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

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

C₁₋₄алкенил как группа или часть группы означает углеводородные радикалы с прямой или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 4 атомов углерода по меньшей мере с одной двойной связью в любом возможном положении. Примерами таких алкенилов являются этенил, пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил. C₁₋₆алкенил как группа или часть группы означает углеводородные радикалы с прямой или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 6 атомов углерода по меньшей мере с одной двойной связью.

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

Термины "оксо", "C(=O)" или "карбонил" относятся к группе, состоящей из атома углерода, присоединенного двойной связью к атому кислорода.

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

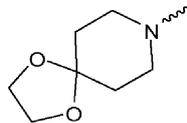
Такое насыщенное кольцо необязательно содержит один или несколько гетероатомов так, что по меньшей мере один атом углерода замещен гетероатомом, выбранным из N, O и S, в частности из N и O. Примеры включают в себя оксетан, азетидин, тетрагидро-2H-пиранил, пиперидинил, тетрагидрофуранил, морфолинил и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

Используемый в настоящем документе термин моноциклическое 5-6-членное ароматическое кольцо ("арил") означает ароматический циклический углеводород с 5 или 6 атомами углерода. Предпочтительным примером арильной группы является фенил.

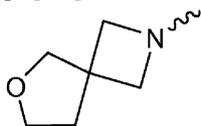
Такое насыщенное кольцо необязательно содержит один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N ("гетероарил"). Для целей настоящего изобретения гетероарильная группа только до некоторой степени должна носить ароматический характер. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают, без ограничений, пиридинил, пиридазинил, пиримидил, пиразил, триазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, (1,2,3)- и (1,2,4)-триазолил, пиразинил, пиримидинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, изоксазолил и оксазолил. Гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими подходящими заместителями.

Используемый в настоящем документе термин 6-10-членное бициклическое кольцо обозначает насыщенное бициклическое кольцо с 6-7-8-9 или 10 атомами. Такое насыщенное бициклическое кольцо необязательно содержит один или несколько гетероатомов так, что по меньшей мере один атом углерода замещен гетероатомом, выбранным из N, O и S, в частности из N и O.

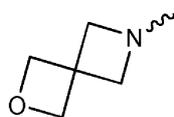
Примерами такого 6-10-членного бициклического кольца, используемого в настоящем документе, является 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]децильный фрагмент, включающий в себя группу



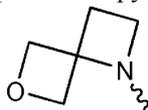
структурной формулы, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октановый фрагмент, включающий в себя группу



структурной формулы, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептильный фрагмент, включающий в себя группу структурной формулы



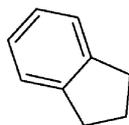
или 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептильный фрагмент структурной формулы



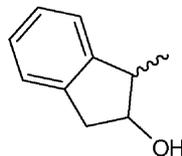
Используемый в настоящем документе термин 6-10-членное мостиковое кольцо означает насыщенное мостиковое кольцо с 6-7-8-9 или 10 атомами. Такое насыщенное бициклическое кольцо необязательно содержит один или несколько гетероатомов так, что по меньшей мере один атом углерода замещен гетероатомом, выбранным из N, O и S, в частности из N и O. Примером такого 6-10-членного мостикового кольца, используемого в настоящем документе, является -оксабицикло[2.2.1]гептан, представленный структурой



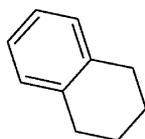
Используемый в настоящем документе дигидроинденильный фрагмент представляет собой группу структурной формулы



Такой дигидроинденильный фрагмент необязательно может быть замещен OH. Один пример, используемый в настоящем документе, 2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инденильный фрагмента обозначает группу структурной формулы



Используемый в настоящем документе тетрагидронафталенильный фрагмент представляет собой группу структурной формулы



Если не указано, для любого из вышеуказанных фрагментов присоединение к основной структуре может осуществляться в любом месте такого фрагмента при условии его химической стабильности.

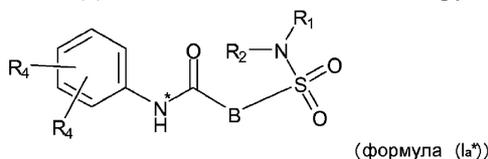
Следует отметить, что в рамках определений, используемых во всем описании, могут существовать

различные изомеры разнообразных гетероциклов. Например, пирролил может представлять собой 1Н-пирролил или 2Н-пирролил.

Термин "галоген" является общим названием фтора, хлора, брома или йода. Предпочтительными галогенами являются фтор и хлор.

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

Положения, указанные на фениле (например, орто, мета и/или пара), указываются относительно связи, присоединяющей фенил к основной структуре. Примером положения R_4 является любое расположение, указанное относительно азота (*), соединенного с основной структурой



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

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

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

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

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

Соединения по настоящему изобретению также могут существовать в своих таутомерных формах, например таутомерными формами амидных ($-C(=O)-NH-$) групп являются иминоспирты ($-C(OH)=N-$). Подразумевается, что таутомерные формы, хотя они явно и не указаны в представленных в настоящем документе структурных формулах, включены в объем настоящего изобретения.

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

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

"диастереомерно чистый" следует понимать подобным образом, но в таком случае в отношении, соответственно, энантиомерного избытка и диастереомерного избытка смеси, представляющей интерес.

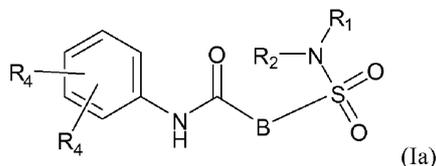
Чистые стереоизомерные формы соединений и промежуточных соединений по изобретению можно получать путем применения методик, известных в данной области техники. Например, энантиомеры можно отделять друг от друга при помощи селективной кристаллизации их диастереомерных солей с оптически активными кислотами или основаниями. Их примерами являются винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуилвинная кислота и камфорсульфовая кислота. В качестве альтернативы, энантиомеры можно разделять при помощи хроматографических методик с использованием хиральных неподвижных фаз. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм подходящих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифично. Предпочтительно, если необходим конкретный стереоизомер, то указанное соединение можно синтезировать стереоспецифическими способами получения. В этих способах преимущественно будут использоваться энантиомерно чистые исходные материалы.

Диастереомерные рацематы формулы (Ia) можно получать в отдельности традиционными способами. Подходящими способами физического разделения, которые можно преимущественно использовать, являются, например, селективная кристаллизация и хроматография, например колоночная хроматография.

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

Подробное описание изобретения

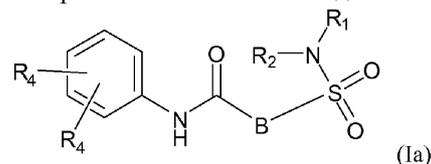
Во всех случаях использования в документе далее термин "соединения формулы (Ia)"



или "соединения по настоящему соединению", или подобный термин, как подразумевается, включает соединения общих формул (Ia) и (Ib), фармацевтически приемлемые соли, сольваты, стереоизомерные и таутомерные формы и рацемические смеси или их любые подгруппы.

Соединения для применения в предотвращении или лечении инфекции НВУ у млекопитающего раскрываются как соединения per se и не ограничиваются этим применением, если не ограничено формулой изобретения.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia)



или его стереоизомерной или таутомерной форме, где В представляет собой моноциклическое 5-6-членное ароматическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 5-6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R₁ представляет собой водород;

R₂ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃; бензил; C(=O)-R₅; CFH₂; CF₂H; CF₃; 3-7-членное насыщенное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃; 3-7-членный насыщенный циклический углеводород, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃; или -C₁-C₃алкил- (3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N), где 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃; или R₁, R₂ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколь-

ко дополнительных гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 5-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

каждый R₄ независимо выбран из водорода, фтора, C₁-C₄алкилокси, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ или 3-5-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O и N;

R₅ представляет собой C₁-C₆алкил, CFH₂, CF₂H, CF₃ или 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В одном варианте осуществления R₂ представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

или R₁, R₂ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное насыщенное кольцо, содержащее один или несколько дополнительных гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 5-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃.

В дополнительном варианте осуществления R₂ представляет собой 4-7-членное насыщенное кольцо, содержащее атом углерода и один или несколько атомов кислорода, при этом такое 4-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃.

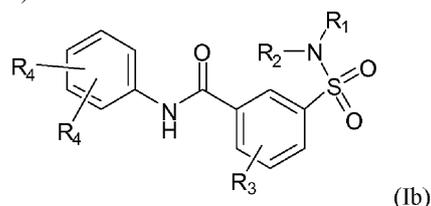
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia), где R₂ представляет собой C₁-C₃алкил-R₆ или 4-7-членное насыщенное кольцо, состоящее из атомов углерода и одного или нескольких гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O или S, при этом такое 4-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

каждый R₄ независимо выбран из водорода, фтора, C₁-C₄алкилокси, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ или 3-5-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O и N; и

R₆ представляет собой 4-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O или S, при этом такое 4-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы (Ia), где В представляет собой фенил или тиофен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃.

В одном дополнительном варианте осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением представлены формулой (Ib)



где R₁, R₂, R₄ определены в любом из описанных вариантов осуществления, а R₃ выбран из группы, включающей водород, фтор, C₁-C₃алкил, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃. В предпочтительном варианте осуществления R₃ представляет собой фтор.

Один конкретный вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), где один R₄ в пара-положении представляет собой фтор, а другой R₄ в мета-положении представляет собой метил (положение определяется от -N-).

Следующие комбинации каких-либо дополнительных или предпочтительных вариантов осуществ-

ления также охватываются объемом настоящего изобретения.

Предпочтительными соединениями в соответствии с настоящим изобретением являются соединения или их стереоизомерная или таутомерная форма с формулой или ссылкой на формулу, выбранной из следующих табл. 1 и 2.

Таблица 2

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

или их фармацевтически приемлемая соль или сольват.

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

Таким образом, соединения в соответствии с настоящим изобретением или любая их подгруппа могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. Данные фармацевтические композиции являются желательными в единичной лекарственной форме, подходящей, в частности, для введения перорально, ректально, чрескожно или путем парентеральной инъекции. Например, при получении композиций в виде пероральной лекарственной формы можно использовать любую общепринятую фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток.

Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные пероральные формы единицы дозирования, в случае которых применяются твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального применения носитель будет, как правило, по меньшей мере, в значительной степени включать стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, могут быть получены растворы для инъекций, в которых носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также могут быть получены суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования, непосредственно перед применением, в препараты в жидкой форме. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно включает вещество, способствующее проникновению, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены путем пероральной ингаляции или инсуффляции в форме раствора, суспензии или сухого порошка с использованием любой системы доставки, известной в данной области техники.

Особенно предпочтительным является составление вышеуказанных фармацевтических композиций в единичной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, применяемая в данном документе, относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (включая делимые таблетки или покрытые таблетки), капсулы, пилюли, суппозитории, пакетики с порошком, пластинки, растворы или суспензии для инъекций и т.п., а также их отдельные множества.

Соединения формулы (Ia) являются активными в качестве ингибиторов цикла репликации HBV, и их можно применять в лечении и профилактике инфекции, вызываемой HBV, или заболеваний, ассоциированных с HBV. Последние включают в себя прогрессирующие фиброз, воспаление и некроз печени, ведущие к циррозу, конечной стадии заболевания печени, и печеночно-клеточную карциному.

Благодаря их противовирусным свойствам, в частности их свойствам, направленным против HBV, соединения формулы (Ia) или любая их подгруппа являются активными в качестве ингибиторов цикла репликации HBV, и их можно применять, в частности, в лечении теплокровных животных, в частности людей, инфицированных HBV, и в профилактике инфекций, вызываемых HBV.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений в соответствии с настоящим изобретением для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения инфекции, вызываемой HBV, у млекопитающего.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения применяют соединения формулы (Ia), где В представляет собой фенил или тиофен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃.

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

Настоящее изобретение также относится к комбинациям соединения формулы (Ia) или любой его подгруппе, как определено в настоящем документе, с другим средством против HBV. В варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному препарату для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении инфекций, вызываемых HBV, содержащему (а) терапевтически эффективное количество соединения формулы (Ia) или (Ib) и (b) другой ингибитор HBV, выбранный из интерферона-α (IFN-α), пегилированного интерферона-α, ЗТС или адефовира.

Общий синтез.

Соединение формулы (Ia) может быть синтезировано, как описано в общих схемах 1-7.

Хлорид карбоновой кислоты общей формулы II может селективно реагировать с анилином общей формулы III, например, в органическом растворителе, таком как CH₂Cl₂, в присутствии органического основания, такого как триэтиламин или DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин), или, в качестве другого примера, при добавлении анилина III в нагреваемом с обратным холодильником толуоловом растворе соединения II, в результате чего образуется соединение IV. Оставшаяся функциональная группа хлорида сульфоновой кислоты в соединении IV затем реагирует с амином общей формулы V, в результате чего

образуется соединение общей формулы (Ia). В качестве альтернативы, соединение общей формулы (Ia) может быть получено, как описано на схеме 2. В данном случае хлорид сульфоновой кислоты VI реагирует с амином общей формулы V, например, в органическом растворителе, таком как CH_2Cl_2 , в присутствии органического основания, такого как триэтиламин или DIPEA, или, в качестве другого примера, в присутствии Na_2CO_3 в смеси $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$. Образованное соединение VII соединяется с анилином общей формулы III в присутствии активирующего реагента, такого как, например, HATU, и органического основания, такого как триэтиламин или DIPEA.

Схема 1

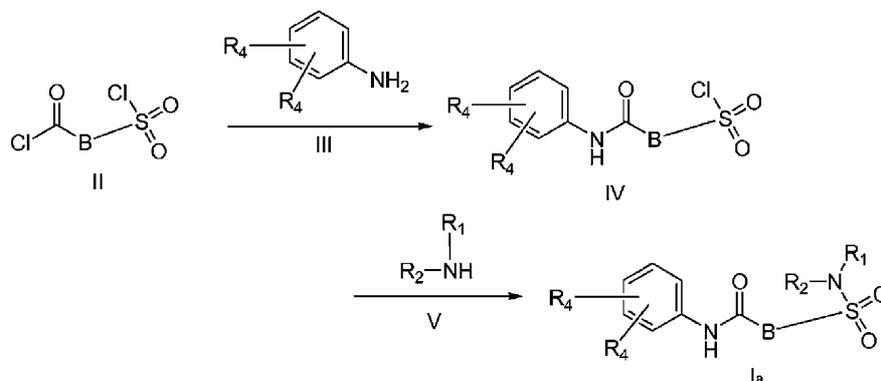
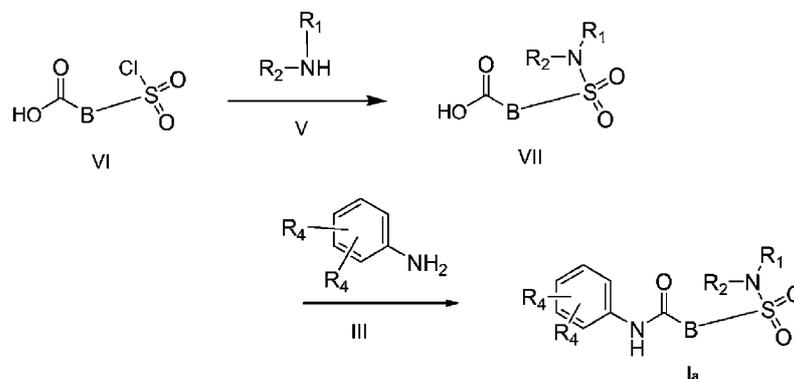
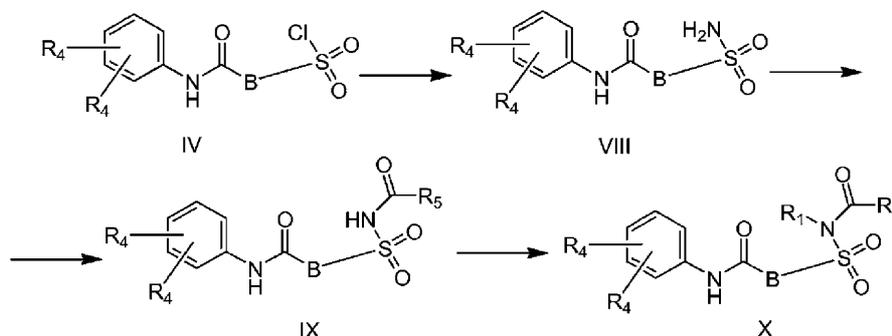


Схема 2



Общий синтез соединений формул IX и X описан на схеме 3. Промежуточное соединение IV реагирует с аммиаком с образованием соединения формулы VIII. Затем это промежуточное соединение может быть преобразовано в соединение формулы IX путем реагирования с карбонилхлоридом, например циклогексанкарбонилхлоридом, в присутствии SiO_2 и H_2SO_4 при нагревании с обратным холодильником в CHCl_3 . Затем соединение общей формулы IX может быть преобразовано в соединение формулы X. В случае, если R_1 эквивалентно Me, это может быть выполнено путем реагирования IX с TMSCHN_2 в $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Схема 3



В другом примере соединение IV может реагировать с аминокислотой XI в присутствии основания, такого как NaOH, с образованием соединения XII, как описано на схеме 4. Затем это промежуточное соединение XII необязательно может быть циклизировано в соединение XIII, например, путем нагревания с уксусным ангидридом и KOAc в толуоле, или превращения карбоновой кислоты в хлорангидрид с последующей циклизацией в присутствии основания, такого как триэтиламин. Приемлемыми примерами аминокислот структуры XI являются производные 5-аминопентановой кислоты или 4-аминобутановой кислоты.

Схема 4

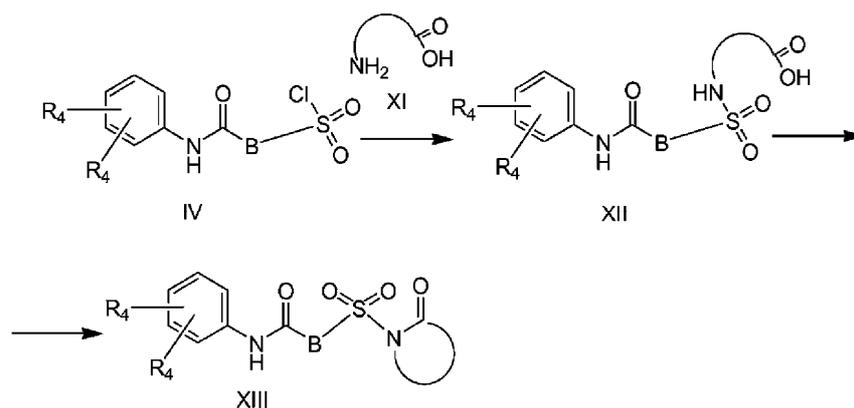
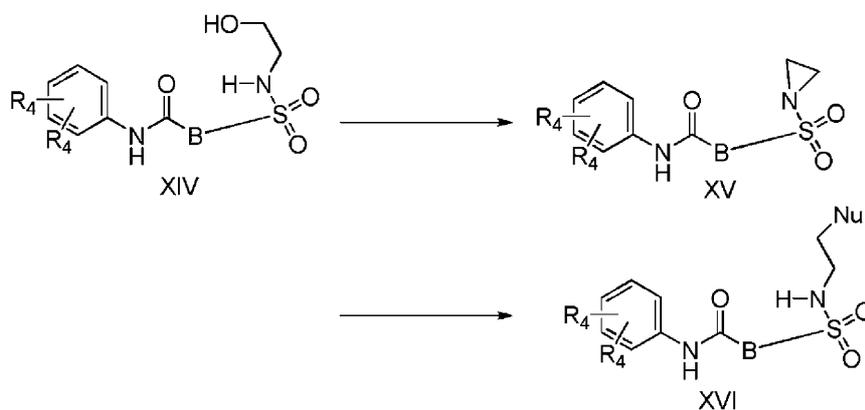
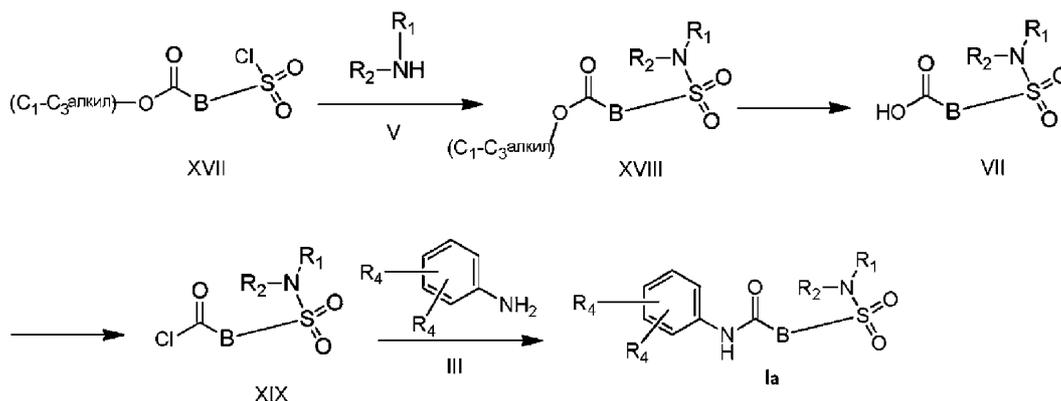


Схема 5



Путь синтеза соединений общей формулы XVI описан на схеме 5. Аминоэтаноловое производное XIV, полученное как описано на схеме 1 для соединений общей формулы (Ia), преобразуется в азиридиновое производное XV путем обработки диэтилдiazен-1,2-дикарбоксилатом и PPh_3 в THF. Азиридин общей формулы XV реагирует с нуклеофилом Nu с образованием соединения общей формулы XVI. Примерами таких нуклеофилов (Nu) являются без ограничения морфолин и 1-метилпиперазин. Примерами соединения, синтезированного согласно способу, описанному на схеме 5, являются соединения 116 и 117.

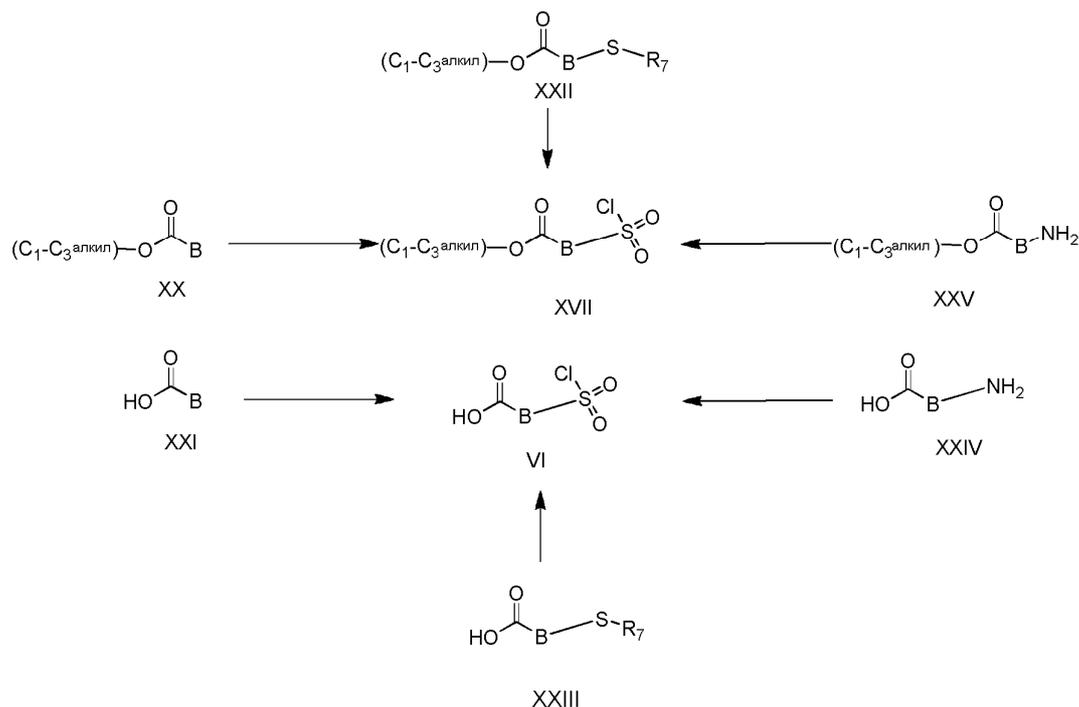
Схема 6



Альтернативный способ синтеза соединений общей формулы VII осуществляется с помощью сложного эфира XVII, как описано на схеме 6. Реакция XVII с амином V, например в органическом растворителе, таком как CH_2Cl_2 или THF, в присутствии органического основания, такого как, например, триэтиламин или DIPEA, с последующим гидролизом сложного эфира, например с LiOH в THF/ H_2O , а затем с ацидификацией, дает в результате соединение общей формулы VII. Соединение общей формулы VII, полученное согласно схеме 2 или схеме 6, может быть преобразовано в хлорангидрид формулы XIX, например, путем обработки оксалилхлоридом или тионилхлоридом. Соединение общей формулы XIX затем может быть преобразовано в соединение общей формулы (Ia) реакцией с анилином общей формулы III.

Соединение общей формулы VI может быть превращено в соединение общей формулы II, например, обработкой оксалилхлоридом в CH_2Cl_2 .

Схема 7



Возможные пути синтеза для соединений общей формулы XVII или VI описаны на схеме 7 и далее проиллюстрированы в экспериментальном разделе. Хлорсульфирование карбоновых кислот XXI или сложных эфиров карбоновых кислот XX может давать в результате соединения общей формулы VI или XVII, соответственно, например, путем обработки хлорсульфоновой кислоты (например, как в обзоре Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements Vol. 56, Iss. 1-4, 1991). В качестве альтернативы, соединения общей формулы XXV или XXIV могут быть превращены в соединение общей формулы XVII и VI, соответственно, путем превращения в соответствующие соли диазония (например, с помощью NaNO_2/HCl), с последующим превращением соли диазония в сульфонилхлорид (например, с помощью SO_2/CuCl) (например, как описано в Organic Process Research & Development 13(5), 875-879; 2009). В качестве альтернативы, соединения общей формулы XXII и XXIII (с R_7 представляющим собой H, бензил или метил) могут быть превращены в соединение общей формулы XVII и VI, соответственно, например, путем обработки Cl_2 или N-хлорсукцинимидом в $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$.

Заместители, представленные R_4 , в этом разделе общего синтеза должны включать в себя любой заместитель или реакционноспособные частицы, которые приемлемы для преобразования в любой заместитель R_4 в соответствии с настоящим изобретением без излишних затруднений для специалиста в данной области.

Соединения, конкретно не описанные в нижеприведенном разделе синтеза соединений, могут быть синтезированы согласно вышеприведенным схемам 1-7 и приобретаются коммерческим путем.

Синтез соединений.

Способы LC-MS.

Способ А. Подвижная фаза А: H_2O (0,1% TFA); В: CH_3CN (0,05% TFA). Время остановки: 10 мин; время градиентного элюирования (мин) [%А/%В] 0,0 [100/0]-1 [100/0]-5 [40/60]-7,5 [40/60]-8,0 [100/0]; поток: 0,8 мл/мин; температура колонки: 50°C , YMC-PACK ODS-AQ, $50 \times 2,0$ мм 5 мкм.

Способ В. Подвижная фаза А: H_2O (0,1% TFA); В: CH_3CN (0,05% TFA). Время остановки: 10 мин; время градиентного элюирования (мин) [%А/%В] 0,0 [90/10]-0,8 [90/10]-4,5 [20/80]-7,5 [20/80]-8,0 [90/10]; поток: 0,8 мл/мин; температура колонки: 50°C , YMC-PACK ODS-AQ, $50 \times 2,0$ мм 5 мкм.

Способ С. Подвижная фаза А: H_2O (0,1% TFA); В: CH_3CN (0,05% TFA). Время остановки: 10 мин; время градиентного элюирования (мин) [%А/%В] 0,0 [90/10]-0,8 [90/10]-4,5 [20/80]-7,5 [20/80]; 9,5 [90/10], поток: 0,8 мл/мин; температура колонки: 50°C ; Agilent TC-C18, $50 \times 2,1$ мм, 5 мкм.

Способ Д. Подвижная фаза А: H_2O (0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); В: CH_3CN , время остановки: 10 мин; время градиентного элюирования (мин) [%А/%В] 0,0 [100/0]-1 [100/0]-5 [40/60]-7,5 [40/60]-8 [100/0], поток: 0,8 мл/минута; температура колонки: 40°C , XBridge Shield-RP18, $50 \times 2,1$ мм, 5 мкм.

Способ Е. Подвижная фаза А: H_2O (0,1% TFA); В: CH_3CN (0,05% TFA). Время остановки: 10 мин; время перерыва: 0,5 мин; время градиентного элюирования (мин) [%А/%В] 0 [100/0]-1 [100/0]-5 [40/60]-7,5 [15/85]-9,5 [100/10]; поток: 0,8 мл/мин; температура колонки: 50°C , Agilent TC-C18, $50 \times 2,1$ мм, 5 мкм.

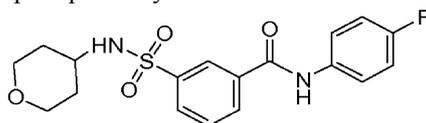
Способ F. Измерение в ходе LC проводили с использованием системы Acquity UPLC (Waters) с на-

гревателем колонки (установленным на 55°C). Обращенно-фазовую UPLC (сверхэффективную жидкостную хроматографию) осуществляли на колонке C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм; Waters Acquity) с гибридом мостиковым этилсилоксаном/диоксидом кремния (ВЕН) при скорости потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (10 мМ ацетат аммония в смеси H₂O/ацетонитрил 95/5; подвижная фаза В: ацетонитрил) применяли для выполнения условия градиента от 95% А и 5% В до 5% А и 95% В за 1,3 мин при удерживании в течение 0,3 мин. Использовали объем вводимой пробы 0,5 мкл. Напряжение на конусе составляло 10 В для режима положительной ионизации и 20 В для режима отрицательной ионизации.

Способ Г. Измерение в ходе LC проводили с использованием Acquity UPLC (Waters) с нагревателем колонки (установленным на 55°C). Обращенно-фазовую UPLC (сверхэффективную жидкостную хроматографию) осуществляли на колонке Acquity UPLC HSS T3 (1,8 мкм, 2,1×100 мм; Waters Acquity) при скорости потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (А: 10 мМ ацетат аммония в смеси H₂O/ацетонитрил 95/5; подвижная фаза В: ацетонитрил) использовали для выполнения условия градиента от 100% А и 0% В до 5% А и 95% В за 2,1 мин и вслед за этим до 0% А и 100% В за 0,9 мин, до 5% А и 95% В за 0,5 мин. Использовали объем вводимой пробы 1 мкл. Напряжение на конусе составляло 30 В для режима положительной ионизации и 30 В для режима отрицательной ионизации.

Способ Н. Обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Atlantis C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) с объемной скоростью потока 1,6 мл/мин. Нагреватель колонки устанавливали на 45°C. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 7 0% метанол + 3 0% H₂O; подвижная фаза В: 0,1% муравьиную кислоту в H₂O/метанол 95/5) применяли для соблюдения условия градиента от 100% В до 5% В + 95% А за 9 мин и поддерживали эти условия в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 10 мкл. Напряжение на конусе составляло 10 В для режима положительной ионизации и 20 В для режима отрицательной ионизации.

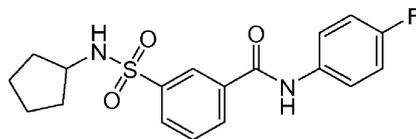
Соединения 21, 49-55, 57-62 приобретали у Aurora Fine Chemicals



Соединение 1

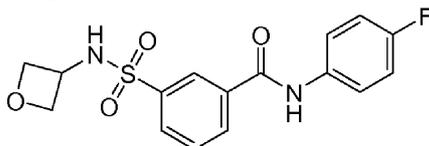
3-(Хлорсульфонил)бензоилхлорид (207 мг, 1 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли 4-фторанилин (111 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламин (112 мг, 1,0 ммоль) в дихлорметане (2 мл) к смеси при 0°C. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. К этой реакционной смеси, содержащей 3-(4-фторфенилкарбамоил)бензол-1-сульфонилхлорид, при 0°C добавляли раствор триэтиламина (121 мг, 1,2 ммоль) и 4-аминотетрагидропирана (88 мг, 0,861 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли in vacuo. Остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии; колонка: Phenomenex Synergi C18 150×20 мм ×5 мкм. Способ: А: H₂O+0,1% TFA В: MeCN). Фракции продукта собирали и органический растворитель выпаривали. Фракцию нейтрализовали насыщенным NaHCO₃. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением в результате соединения 1 (85,4 мг); способ А; Rt: 4,88 мин, масса/заряд: 379,2 (M+H)⁺, точная масса: 378,1.

Следующие соединения получали подобно соединению 1 с использованием соответствующих аминов вместо 4-аминотетрагидропирана:



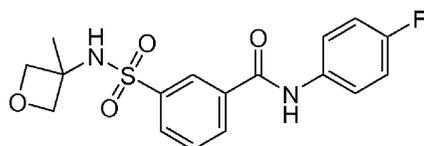
Соединение 2

Способ В; Rt: 4,27 мин, масса/заряд: 363,1 (M+H)⁺, точная масса: 362,1.



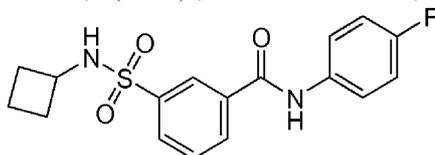
Соединение 3

Способ А; Rt: 4,64 мин, масса/заряд: 351,1 (M+H)⁺, точная масса: 350,1.



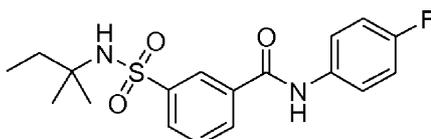
Соединение 4

Способ А; Rt: 4,87 мин, масса/заряд: 365,1 (M+H)⁺, точная масса: 364,1.



Соединение 5

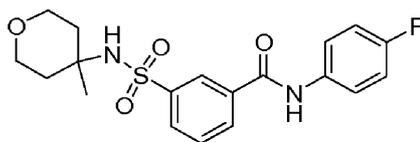
Способ А; Rt: 5,32 мин, масса/заряд: 349,1 (M+H)⁺, точная масса: 348,1.



Соединение 79

Способ А; Rt: 5,39 мин, масса/заряд: 365,2 (M+H)⁺, точная масса: 364,1.

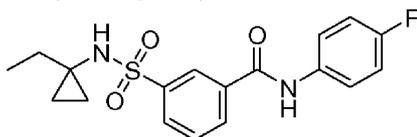
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,37 (1H, т, J=1,5 Гц), 8,16 (1H, уш.с), 8,11 (1H, дм, J=8,0 Гц), 8,05 (1H, дм, J=8,0 Гц), 7,57-7,70 (3H, м), 7,08 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,78 (1H, с), 1,55 (2H, кв., J=7,5 Гц), 1,18 (6H, с), 0,84 (3H, т, J=7,5 Гц).



Соединение 83

Способ А; Rt: 4,20 мин, масса/заряд: 415,0 (M+Na)⁺. Точная масса: 392,1.

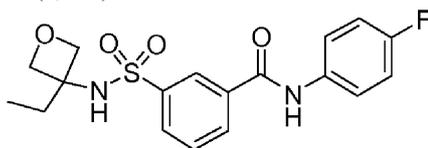
Очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этил-ацетат от 100/1 до 1/1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,57 (1H, уш.с), 8,33-8,47 (1H, м), 8,19 (1H, дм, J=7,5 Гц), 8,06 (1H, дм, J=7,5 Гц), 7,72-7,85 (3H, м), 7,66-7,73 (1H, уш.с), 7,12-7,31 (2H, м), 3,42-3,58 (4H, м), 1,71-1,92 (2H, м), 1,27-1,50 (2H, м), 1,06 (3H, с).



Соединение 87

Способ В; Rt: 3,94 мин, масса/заряд: 363,1 (M+H)⁺, точная масса: 362,1.

Очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH₃CN в воде (0,1% TFA) от 25 до 55%, об./об.). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,34-0,42 (м, 2H), 0,46-0,54 (м, 2H), 0,75 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,28 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,67-7,83 (м, 3H), 7,97 (д, J=8,3 Гц; 1H), 8,14-8,25 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 10,55 (с, 1H).

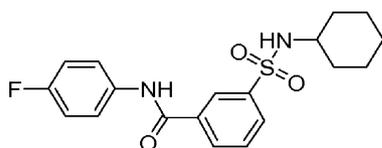


Соединение 89

Способ Е; Rt: 4,83 мин, масса/заряд: 379,1 (M+H)⁺, точная масса: 378,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,60 (с, 1H), 8,48 (уш.с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,74-7,87 (м, 3H), 7,23 (т, J=9,0 Гц, 2H), 4,51 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,20 (д, J=6,5 Гц, 2H), 1,84 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 0,64 (т, J=7,3 Гц, 3H). Получали подобно тому, как описано для соединения 1, с использованием 3-этилоксетан-3-амина вместо 4-аминотetraгидропирана. Синтез 3-этилоксетан-3-амина: 3-этилоксетан-3-карбоновую кислоту (3,0 г, 23,1 ммоль), DPPA (дифенилфосфорилазид, 7,61 г, 27,7 ммоль), триэтиламин (3,0 г, 23,1

ммоль) и VnOH (2,99 г, 27,7 ммоль) растворяли в толуоле (50 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo*. Добавляли дихлорметан (50 мл). Смесь промывали с помощью 1 н HCl (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 60/40) с образованием бензил-3-этилоксетан-3-илкарбамата (4,0 г). К раствору бензил-3-этилоксетан-3-илкарбамата (2,0 г, 8,5 ммоль) и циклогекса-1,4-диена (1,02 г, 12,75 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd-C (10%, 0,2 г) в N_2 . Смесь перемешивали с продуванием H_2 при 25°C в течение 4 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали с образованием 3-этилоксетан-3-амина (860 мг), который использовали как есть в следующей реакции.

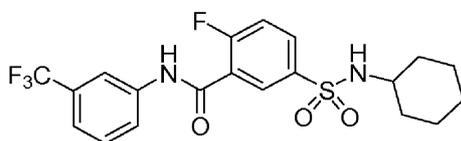
Синтез соединения 6



Соединение 6

К раствору 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (1 г, 4,53 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при 5°C последовательно по каплям добавляли циклогексанамин (0,899 г, 9,06 ммоль) и триэтиламин (1,38 г, 13,60 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали с помощью 1н. HCl (50 мл). Органическую фазу сушили над MgSO_4 и концентрировали с образованием 3-(N-циклогексилсульфамойл)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (1,2 г), которую использовали на следующем этапе без очистки. К раствору 3-(N-циклогексилсульфамойл)бензойной кислоты (1,2 г, 4,24 ммоль) в DMF (15 мл) при 5°C последовательно добавляли 4-фторанилин (0,52 г, 4,66 ммоль) и DIPEA (1,64 г, 12,71 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 мин, а затем добавляли NATU (1,93 г, 5,08 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли водный NaHCO_3 (50 мл), а затем EtOAc (50 мл). Органический слой промывали с помощью HCl (5%; 50 мл) и солевого раствора. Органический слой сушили с помощью MgSO_4 и концентрировали с образованием остатка. Полученный остаток очищали с помощью хроматографической колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc =2:1) с образованием соединения 6 в виде белого твердого вещества (850 мг). Способ В; Rt : 4,50 мин, масса/заряд: 377,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), точная масса: 376,1.

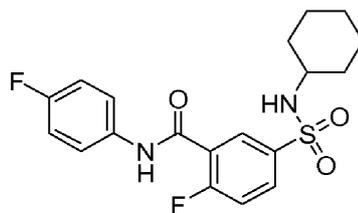
Синтез соединения 7



Соединение 7

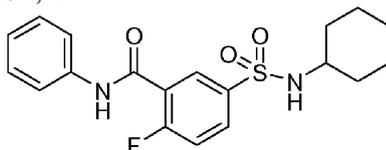
К 5-(хлорсульфонил)-2-фторбензойной кислоте (10 г, 41,91 ммоль) в EtOAc (150 мл) добавляли циклогексанамин (12,47 г, 125,72 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и промывали с помощью 1н. HCl (100 мл). Органическую фазу сушили над MgSO_4 и концентрировали с образованием 5-(N-циклогексилсульфамойл)-2-фторбензойной кислоты в виде белого твердого вещества (10,9 г), которую использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. В раствор 5-(N-циклогексилсульфамойл)-2-фторбензойной кислоты (1 г, 3,32 ммоль) в DMF (15 мл) последовательно добавляли 3-(трифторметил)анилин (0,54 г, 3,32 ммоль) и DIPEA (1,29 г, 9,96 ммоль) при 5°C . Смесь перемешивали в течение 20 мин, а затем добавляли NATU (1,51 г, 3,98 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли водный NaHCO_3 (50 мл), а затем EtOAc (50 мл). Органический слой промывали с помощью HCl (5%) и солевого раствора. Органический слой сушили с помощью MgSO_4 , концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали препаративной HPLC с образованием соединения 7 (902 мг) в виде белого твердого вещества. Способ В; Rt : 4,85 мин, масса/заряд: 445,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), точная масса: 444,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,94 (1H, уш.с), 8,15-8,22 (1H, м), 8,12 (1H, дд, $J=6,5, 2,5$ Гц), 8,03 (1H, дд, $J=9,0, 4,5, 2,5$ Гц), 7,88-7,97 (1H, м), 7,83 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 7,58-7,67 (2H, м), 7,46-7,54 (1H, м), 2,90-3,07 (1H, м), 1,51-1,67 (4H, м), 1,38-1,51 (1H, м), 0,96-1,27 (5H, м).

Примеры соединений, полученных подобно соединению 7, с использованием соответствующих анилинов вместо 3-(трифторметил)анилина



Соединение 18

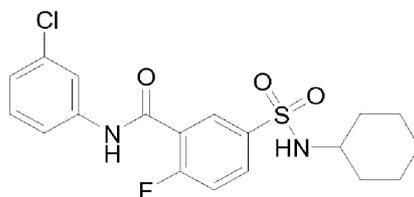
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,68 (1H, уш.с), 8,08 (1H, дд, $J=6,0, 2,5$ Гц), 8,01 (1H, дд, $J=8,5, 4,5, 2,5$ Гц), 7,83 (1H, уш.с), 7,70-7,77 (2H, м), 7,60 (1H, кажущийся т, $J=9,0$ Гц), 7,18-7,27 (2H, м), 2,90-3,07 (1H, м), 1,53-1,67 (4H, м), 1,40-1,53 (1H, м), 0,96-1,25 (5H, м). Способ С; Rt: 4,21 мин, масса/заряд: 395,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, точная масса: 394,1.



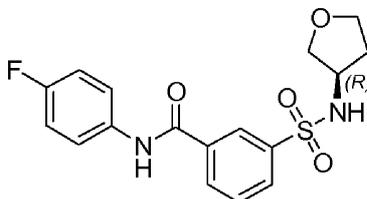
Соединение 19

Способ С; Rt: 4,17 мин, масса/заряд: 377,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, точная масса: 376,1.

Соединение 43

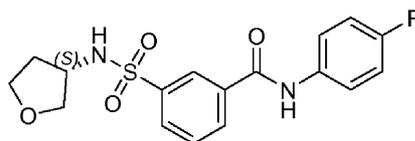


Способ С; Rt: 4,53 мин, масса/заряд: 411,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, точная масса: 410,1.



Соединение 8

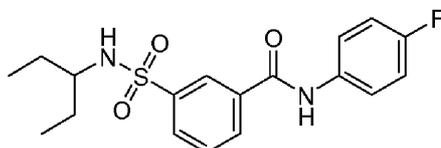
К раствору (R)-тетрагидрофуран-3-амина (0,87 г, 9,97 ммоль) в THF (20 мл) добавляли водный гидроксид натрия (4 мл, 5 н) на ледяной бане, а затем 3-(хлорсульфонил)бензойную кислоту (2,2 г, 9,97 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 3 ч реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Водный слой доводили до pH 3 с помощью водн. HCl (2н.), а затем полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали *in vacuo* с образованием соединения (R)-3-(N-(тетрагидрофуран-3-ил)сульфамойл)бензойной кислоты (900 мг). К раствору соединения (R)-3-(N-(тетрагидрофуран-3-ил)сульфамойл)бензойной кислоты (0,80 г, 2,95 ммоль), 4-фторанилина (0,39 г, 3,54 ммоль) и NATU (3,36 г, 8,85 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл), охлажденному на ледяной бане в атмосфере N_2 , добавляли DIPEA (0,57 г, 0,44 ммоль). Полученную в результате смесь разбавляли с помощью CH_2Cl_2 (15 мл) и промывали с помощью насыщенного водного NaHCO_3 (15 мл) и солевого раствора (10 мл). После сушки над безводным MgSO_4 растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH_3CN в H_2O : от 40 до 80%, об./об.; 0,05% TFA в качестве дополнения). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли *in vacuo*. Водный слой доводили до pH 7 с помощью ионообменной смолы Amberlite IRA-900 (форма OH), фильтровали и лиофилизировали. Затем полученный остаток очищали препаративной SFC (колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: 40% метанол (0,05% диэтиламин) в CO_2 . Скорость потока: 2,5 мл/мин) с образованием соединения 8 (370 мг), способ А; Rt: 4,6 мин, масса/заряд: 365,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, точная масса: 364,1; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13,60$ (с=0,11, MeOH) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,57 (1H, уш.с), 8,34-8,40 (1H, м), 8,18-8,27 (1H, м), 8,09 (1H, уш.с), 7,99-8,06 (1H, м), 7,74-7,84 (3H, м), 7,13-7,33 (2H, м), 3,64-3,83 (2H, м), 3,50-3,64 (2H, м), 3,35-3,39 (1H, м), 1,80-1,99 (1H, м), 1,51-1,68 (1H, м).



Соединение 9

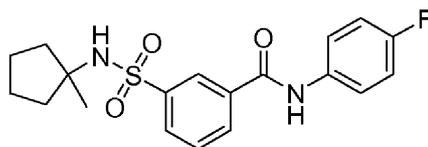
В охлажденную на льду смесь (S)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорида (0,500 г, 4,41 ммоль) и NaOH (0,485 г, 12,138 ммоль) в H₂O (5 мл) и THF (5 мл) несколькими порциями добавляли 3-(хлорсульфонил)бензойную кислоту (0,893 г, 4,406 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Полученную в результате смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл). Значение pH водного слоя доводили до 3 путем добавления 1н. HCl, а затем смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с образованием (S)-3-(N-(тетрагидрофуран-3-ил)сульфамоил)бензойной кислоты (0,60 г). В охлажденную на льду смесь (S)-3-(N-(тетрагидрофуран-3-ил)сульфамоил)бензойной кислоты (600 мг, 2,212 ммоль), 4-фторанилина (270 мг, 2,433 ммоль) и HATU (1,01 г, 2,654 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (1,15 мл, 6,636 ммоль) в атмосфере N₂. Полученную в результате смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли in vacuo. Смесь промывали с помощью насыщенной водной лимонной кислоты (10 мл), солевого раствора и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 10/90). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли in vacuo. Затем остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH₃CN в H₂O от 40 до 80%, об./об.; 0,06% NH₄HCO₃ в качестве дополнения). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли in vacuo. Водный слой лиофилизировали досуха с образованием соединения 9 (0,48 г). Способ А; Rt: 4,6 мин, масса/заряд: 365,2 (M+H)⁺, точная масса: 364,1; [α]_D²⁰ = +15,56 (с 0,10, MeOH). ¹H ЯМР (400 МГц, 80°C, DMSO-d₆) δ м.д. 10,35 (1H, уш.с), 8,32-8,48 (1H, м), 8,15-8,32 (1H, м), 8,03 (1H, уш.с), 7,83-7,94 (1H, м), 7,68-7,83 (3H, м), 7,06-7,31 (2H, м), 3,70-3,87 (2H, м), 3,51-3,70 (2H, м), 3,32-3,48 (1H, м), 1,85-2,04 (1H, м), 1,59-1,78 (1H, м).

Соединения, полученные подобно описанному для соединения 8 и 9 из соответствующих аминов вместо тетрагидрофуран-3-амин



Соединение 10

Способ В; Rt: 4,24 мин, масса/заряд: 365,2 (M+H)⁺, точная масса: 364,1.

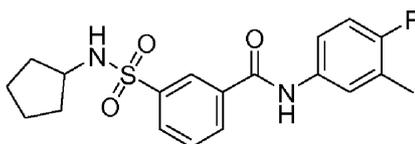


Соединение 76

С использованием 1-метилциклопентанамина вместо тетрагидрофуран-3-амин очищали с использованием Gemini 250×20 мм ×5 мкм (элюент: CH₃CN в H₂O (0,1% TFA) от 40 до 70%, об./об.). Способ В; Rt: 4,24 мин, масса/заряд: 377,2 (M+H)⁺, точная масса: 376,1.

Синтез 3-(N-циклопентилсульфамоил)бензойной кислоты.

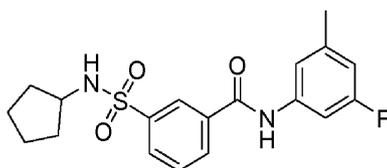
В охлажденную на льду смесь циклопентанамина (1,93 г, 22,66 ммоль) и раствор NaOH (1,81 г, 45,32 ммоль) в H₂O (25 мл) и THF (25 мл) порциями добавляли 3-(хлорсульфонил)бензойную кислоту (5,0 г, 22,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Полученную в результате смесь разбавляли с помощью H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл). Водный слой отделяли и регулировали до pH 2 с помощью 4н HCl и экстрагировали с помощью дихлорметана (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(N-циклопентилсульфамоил)бензойной кислоты (4,5 г).



Соединение 11

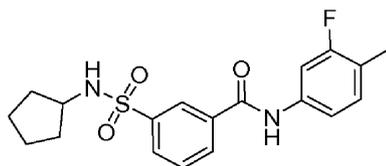
В охлажденную на льду смесь 3-(N-циклопентилсульфоил)бензойной кислоты (250 мг, 0,928 ммоль), 4-фтор-3-метиланилина (116,2 мг, 0,928 ммоль), НАТУ (388,2 мг, 1,021 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли DIPEA (359,8 мг, 2,784 ммоль) в атмосфере N_2 . Полученную в результате смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*. Смесь промывали с помощью насыщенной водной лимонной кислоты (10 мл), солевого раствора и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 10/90). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли *in vacuo*. Затем остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH_3CN в H_2O от 45 до 75%, об./об.; 0,01% HCl в качестве дополнения). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли *in vacuo*. Водный слой доводили до pH 7 с помощью ионообменной смолы Amberlite IRA-900 (форма OH), фильтровали и лиофилизировали досуха с получением соединения 11 (170,0 мг). Способ В; Rt: 4,31 мин, масса/заряд: 377,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точная масса: 376,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 10,47 (1H, уш.с), 8,33-8,35 (1H, м), 8,17 (1H, дм, J=8,0), 7,98 (1H, дм, J=8,0), 7,78 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,74 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,62-7,68 (1H, м), 7,53-7,61 (1H, м), 7,13 (1H, т, J=9,0 Гц), 3,37-3,48 (1H, м), 2,23 (3H, д, J=1,8 Гц), 1,44-1,69 (4H, м), 1,12-1,45 (4H, м).

Полученное подобно соединению 11, исходя из соответствующих анилинов вместо 4-фтор-3-метиланилина



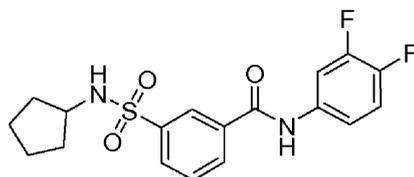
Соединение 12

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 10,60 (1H, уш.с), 8,36 (1H, т, J=1,5 Гц), 8,19 (1H, дм, J=7,5 Гц), 8,02 (1H, дм, J=7,5 Гц), 7,81 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,78 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,55 (1H, дм, J=11,0 Гц), 7,38-7,46 (1H, м), 6,82 (1H, дм, J=9,5 Гц), 3,41-3,54 (1H, м), 2,34 (3H, с), 1,45-1,70 (4H, м), 1,19-1,45 (4H, м); Способ В; Rt: 4,41 мин, масса/заряд: 377,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точная масса: 376,1.



Соединение 13

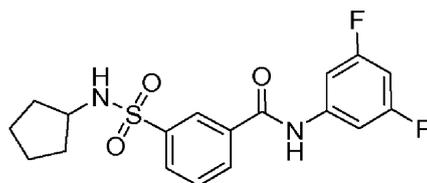
Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 40/60). Способ В; Rt: 4,41 мин, масса/заряд: 377,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точная масса: 376,1.



Соединение 14

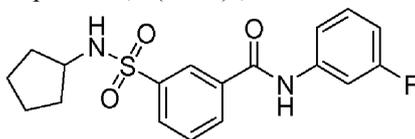
Способ В; Rt: 4,34 мин, масса/заряд: 381,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точная масса: 380,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,20-1,44 (м, 4H), 1,44-1,68 (м, 4H), 3,44 (скст, J=6, 8 Гц, 1H), 7,45 (дт, J=10,6, 9,0 Гц, 1H), 7,51-7,60 (м, 1H), 7,77 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,93 (ддд, J=13,2, 7,5, 2,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,35 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,70 (с, 1H).



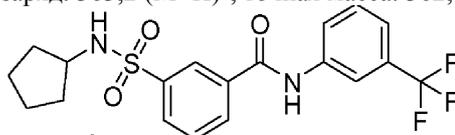
Соединение 15

Способ В; Rt: 4,43 мин, масса/заряд: 381,2 (M+H)⁺, точная масса: 380,1.



Соединение 77

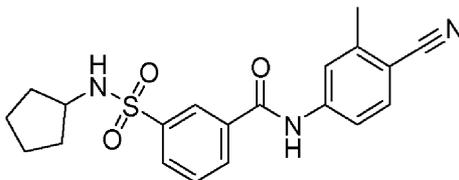
Способ В; Rt: 5,45 мин, масса/заряд: 363,2 (M+H)⁺, точная масса: 362,1.



Соединение 81

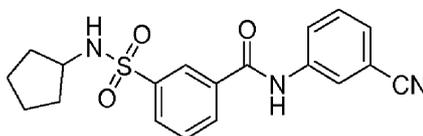
Очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонка: Phenomenex Synergi 200 мм × 77 мм, 10 мкм; подвижная фаза: CH₃CN в воде (0,1% TFA) от 45% до 75%). Способ А; Rt: 5,87 мин, масса/заряд: 413,2 (M+H)⁺, точная масса: 412,1.

Соединение 16

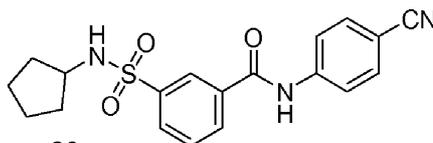


Раствор 3-(N-циклопентилсульфамоил)бензойной кислоты (500 мг, 1,73 ммоль) в оксалилдихлориде (10 мл) перемешивали при 45°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный 3-(N-циклопентилсульфамоил)бензоилхлорид (600 мг) использовали как есть на следующем этапе. В охлажденную на льду смесь 3-(N-циклопентилсульфамоил)бензоилхлорида (600 мг, 1,74 ммоль) и 4-амино-2-метилбензонитрила (230 мг, 1,74 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли пиридин (10 мл) в атмосфере N₂. Полученную в результате смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH₃CN в H₂O: от 50 до 80%, об./об.; 0,05% TFA в качестве дополнения). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли *in vacuo*. Водный слой доводили до pH 7 с помощью ионообменной смолы Amberlite IRA-900 (форма OH), фильтровали и лиофилизировали с образованием соединения 16 (250 мг). Способ В; Rt: 4,23 мин, масса/заряд: 384,2 (M+H)⁺, точная масса: 383,1.

Соединение 75

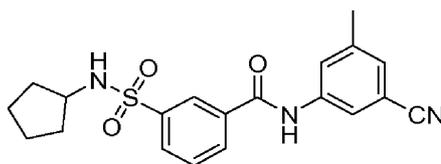


Получали подобно тому, как описано для соединения 16 с использованием 3-аминобензонитрила вместо 4-амино-2-метилбензонитрила. Способ А; Rt: 5,24 мин, масса/заряд: 370,2 (M+H)⁺, точная масса: 369,1.



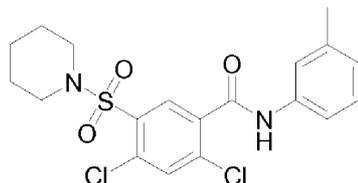
Соединение 80

Получали подобно тому, как описано для соединения 16 с использованием 4-аминобензонитрила вместо 4-амино-2-метилбензонитрила. Способ А; Rt: 5,32 мин, масса/заряд: 370,2 (M+H)⁺, точная масса: 369,1.



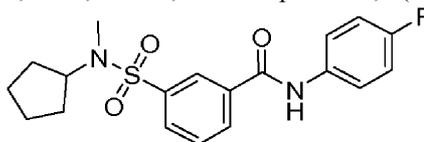
Соединение 82

Получали подобно тому, как описано для соединения 16 с использованием 3-амино-5-метилбензонитрила вместо 4-амино-2-метилбензонитрила. Способ А; Rt: 5,52 мин, масса/заряд: 384,2 (M+H)⁺, точная масса: 383,1.



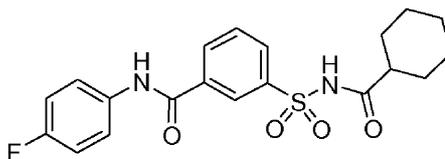
Соединение 17

К раствору соединения 2,4-дихлор-5-(пиперидин-1-илсульфонил)бензойной кислоты (1,0 г, 2,96 ммоль), м-толуидина (0,38 г, 3,55 ммоль) и НАТУ (1,69 г, 4,44 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли DIPEA (1,15 г, 8,88 ммоль) в атмосфере N₂. Полученную в результате смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ (15 мл) и промывали с помощью насыщенного водного NaHCO₃ (15 мл) и солевого раствора (10 мл), сушили над безводным MgSO₄ и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 40/60). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением соединения 17 (0,65 г). Способ В; Rt: 4,70 мин, масса/заряд: 427,1 (M+H)⁺, точная масса: 426,1.



Соединение 46

К раствору 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (1,10 г, 4,97 ммоль) в THF (60 мл) добавляли гидроксид натрия (воды, 2 мл, 5н) на ледяной бане, а затем добавляли N-метилциклопентанамин (0,50 г, 4,97 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 3 ч реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Водный слой доводили до pH 3 с помощью HCl (2н.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали *in vacuo* с образованием 3-(N-циклопентил-N-метилсульфамоил)бензойной кислоты (0,8 г). К раствору 3-(N-циклопентил-N-метилсульфамоил)бензойной кислоты (0,80 г, 2,82 ммоль), 4-фторанилина (0,31 г, 2,82 ммоль) и НАТУ (1,61 г, 4,24 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли DIPEA (1,09 г, 8,47 ммоль) в атмосфере N₂. Полученную в результате смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ (15 мл) и промывали с помощью насыщенного водного NaHCO₃ (15 мл) и солевого раствора (10 мл), сушили над безводным MgSO₄ и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH₃CN в H₂O: от 30 до 80%, об./об.; 0,05% TFA в качестве дополнения). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли *in vacuo*. Водный слой доводили до pH 7 с помощью ионообменной смолы Amberlite IRA-900 (форма OH), фильтровали и лиофилизировали досуха с образованием соединения 46 (0,73 г). Способ В; Rt: 4,43 мин, масса/заряд: 377,2 (M+H)⁺, точная масса: 376,1.

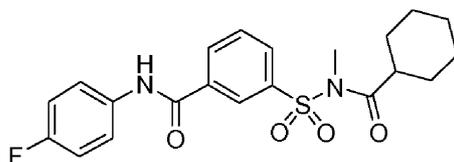


Соединение 56

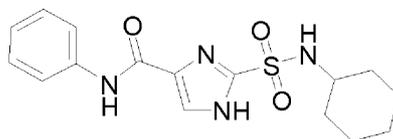
4-Фторанилин (0,93 г, 8,366 ммоль) и DIPEA (2,91 мл, 16,732 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл). Одной порцией добавляли 3-(хлорсульфонил)бензоилхлорид (2 г, 8,366 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь (40 мл), содержащую 3-(4-фторфенилкарбамоил)бензол-1-сульфонилхлорид, использовали для следующего этапа без дополнительной очист-

ки. Добавляли аммиак (2,52 г, 18 ммоль, 25-28 вес. %) к раствору 3-(4-фторфенилкарбамоил)бензол-1-сульфонилхлорида (полученного, как описано выше, 6 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 1 ч при 20°C . В реакционную смесь добавляли 1н. HCl (30 мл) и летучие вещества частично удаляли *in vacuo*. Образованный осадок фильтровали и выпаривали вместе с толуолом (10 мл) с образованием N-(4-фторфенил)-3-сульфамойлбензамида (1,6 г). Раствор N-(4-фторфенил)-3-сульфамойлбензамида (1,8 г, 6,12 ммоль) и циклогексанкарбонилхлорида (1,79 г, 12,23 ммоль) в хлороформе (40 мл) с SiO_2 (180 мг) и H_2SO_4 (0,5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляли дихлорметан (20 мл) и твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат промывали водой (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30). Затем полученный продукт (1,2 г, чистота 95%) промывали с помощью метил-трет-бутилового эфира (10 мл) с образованием соединения 56 (500 мг, чистота 99,7%). Способ А; Rt: 5,51 мин, масса/заряд: 405,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точная масса: 404,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 12,16 (1H, уш.с), 10,62 (1H, уш.с), 8,41 (1H, т, $J=2,0$ Гц), 8,27 (1H, дм, $J=7,5$ Гц), 8,09 (1H, дм, $J=7,5$ Гц), 7,73-7,82 (3H, м), 7,07-7,33 (2H, м), 2,11-2,31 (1H, м), 1,43-1,80 (5H, м), 0,94-1,32 (5H, м).

Соединение 48



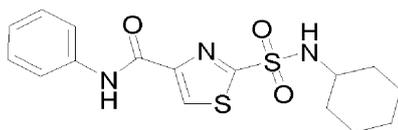
Соединение 56 (600 мг) растворяли в CH_2Cl_2 (6 мл) и по каплям добавляли MeOH (2 мл) и TMSCHN_2 (3,7 мл, 7,415 ммоль, 2M в гексане) при 20°C . Смесь перемешивали в течение 2 ч при 20°C . Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (градиент элюента: петролейный эфир:этилацетат от 100:0 до 70:30), в результате чего получали остаток (0,41 г). Затем полученный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH_3CN в H_2O (0,1% TFA) от 20 до 50%, об./об.). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли *in vacuo*. Осадок фильтровали и остаточную воду удаляли лиофилизацией с образованием соединения 48 (300 мг). Способ В; Rt: 4,60 мин, масса/заряд: 419,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точная масса: 418,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 10,62 (1H, уш.с), 8,40-8,45 (1H, м), 8,28 (1H, дм, $J=7,5$ Гц), 8,13 (1H, дм, $J=7,5$ Гц), 7,66-7,95 (3H, м), 7,07-7,33 (2H, м), 3,40 (3H, с), 2,73-2,92 (1H, м), 1,42-1,77 (5H, м), 0,90-1,35 (5H, м).



Соединение 63

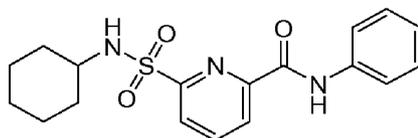
Смесь этил-2-(хлорсульфонил)-1H-имидазол-4-карбоксилата (1 г, 4,19 ммоль), Et_3N (1,27 г, 12,55 ммоль) и циклогексанамин (0,62 г, 6,28 ммоль) в THF (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной HPLC (колонок: C18; подвижная фаза А: очищенная вода (0,075% TFA, об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 80 мл/мин; градиент: 25-55%, 30 мин) с образованием этил-2-(N-циклогексилсульфамойл)-1H-имидазол-4-карбоксилата (0,6 г) в виде светло-желтого твердого вещества. К раствору этил-2-(N-циклогексилсульфамойл)-1H-имидазол-4-карбоксилата (0,6 г, 1,99 ммоль) в $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ (3/1; 20 мл) добавляли LiOH (0,145 г, 6,055 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью HCl (2M), разбавляли водой, а затем экстрагировали в EtOAc , сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с образованием 2-(N-циклогексилсульфамойл)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (400 мг) в виде белого твердого вещества. Смесь 2-(N-циклогексилсульфамойл)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (0,3 г, 1,098 ммоль), анилина (0,102 г, 1,098 ммоль), DIPEA (0,284 г, 2,196 ммоль) и NATU (0,501 г, 1,317 ммоль) в DMF (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь очищали препаративной HPLC (колонок: YMC 150×30 мм).

Подвижная фаза А: очищенная вода (0,075% TFA, об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: 40-70%, 8 минут) с образованием соединения 63 (218 мг). Способ В; Rt: 3,98 мин, масса/заряд: 349,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точная масса: 348,1. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 1,26 (с, 5H) 1,51-1,62 (м, 1H) 1,65-1,80 (м, 4H) 3,23-3,29 (м, 1H) 7,10-7,18 (м, 1H) 7,32-7,39 (м, 2H) 7,67-7,74 (м, 2H) 7,86 (с, 1H).



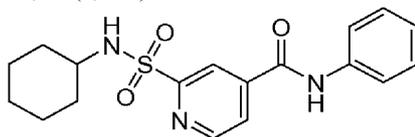
Соединение 64

Смесь этил-2-(хлорсульфонил)тиазол-4-карбоксилата (3 г, 11,73 ммоль), Et₃N (3,56 г, 35,2 ммоль) и циклогексанамина (1,75 г, 17,65 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной HPLC с образованием этил-2-(N-циклогексилсульфамойл)тиазол-4-карбоксилата (2 г) в виде белого твердого вещества. В раствор этил-2-(N-циклогексилсульфамойл)тиазол-4-карбоксилата (2 г) в EtOH-THF (1/1, 60 мл) добавляли LiOH (0,451 г, 18,83 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью HCl (2M), разбавляли водой, а затем экстрагировали в EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с образованием 2-(N-циклогексилсульфамойл)тиазол-4-карбоновой кислоты (1,7 г) в виде белого твердого вещества. Смесь 2-(N-циклогексилсульфамойл)тиазол-4-карбоновой кислоты (1 г), анилина (0,321 г, 3,44 ммоль), DIPEA (1,33 г, 10,29 ммоль) и HATU (1,57 г, 4,13 ммоль) в DMF (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной HPLC (колонка: SYNERGI 250×50 10 мкм; подвижная фаза А: очищенная вода (0,075%TFA, об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 80 мл/мин; градиент: 35-65%, 30 мин) с образованием соединения 64 (895 мг) в виде белого твердого вещества. Способ В; Rt: 4,45 мин, масса/заряд: 366,1 (M+H)⁺, точная масса: 365,1.



Соединение 65

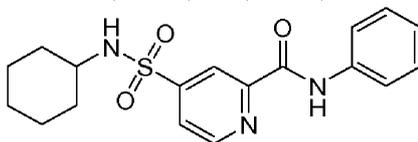
Смесь 6-хлор-N-фенилпиколинамида (4 г, 17,19 ммоль), фенилметантиола (3,23 г, 25,79 ммоль) и K₂CO₃ (4,75 г, 34,38 ммоль) в DMF перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали с помощью солевого раствора (2×200 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 6-(бензилтио)-N-фенилпиколинамида (2,8 г). Добавляли N-хлорсукцинимид (3,42 г, 25,6 ммоль) к смеси 6-(бензилтио)-N-фенилпиколинамида (2 г, 6,24 ммоль) в уксусной кислоте (60 мл) и воде (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ (100 мл). После промывания водой добавляли органический слой к смеси циклогексанамина (12,4 г, 125 ммоль) и Et₃N (50 мл) в CH₂Cl₂ (200 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь промывали с помощью NH₄Cl (насыщенного), солевого раствора, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной HPLC (колонка: Synergi 150*30 мм ×5 мкм; подвижная фаза А: очищенная вода (0,075% TFA, об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: 46-76% (растворитель В), 8 мин) с образованием соединения 65 (330 мг). Способ В; Rt: 4,46 мин, масса/заряд: 360,2 (M+H)⁺, точная масса: 359,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,00-1,31 (м, 5H) 1,34-1,47 (м, 1H) 1,51-1,71 (м, 4H) 3,02-3,13 (м, 1H) 7,15-7,21 (м, 1H) 7,40-7,46 (м, 2H) 7,82-7,88 (м, 2H) 8,15 (д, J=6,3, 2,5 Гц, 1H) 8,23-8,28 (м, 1H) 8,29-8,36 (м, 2H) 10,47 (с, 1H).



Соединение 66

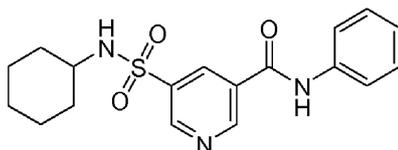
Смесь 2-хлор-N-фенилизоникотинамида (2 г, 8,6 ммоль), фенилметантиола (2,11 г, 17 ммоль) и K₂CO₃ (2,35 г, 17 ммоль) в DMF перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в петролейном эфире) с образованием 2-(бензилтио)-N-фенилизоникотинамида (1,7 г). N-хлорсукцинимид (2,56 г, 19,2 ммоль) добавляли к смеси 2-(бензилтио)-N-фенилизоникотинамида (1,5 г, 4,68 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ (20 мл). После промывания водой добавляли органический слой в смесь цик-

логексанамина (4,641 г, 46,8 ммоль) и Et₃N (10 мл, 71,74 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь промывали с помощью NH₄Cl (насыщенного), солевого раствора, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной HPLC (колонка: C18-10 мкм; подвижная фаза А: очищенная вода (0,075% TFA, об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 80 мл/мин; градиент: 40-70% (растворитель В), 25 мин) с образованием соединения 66 (250 мг). Способ В; Rt: 4,22 мин, масса/заряд: 360,2 (M+H)⁺, точная масса: 359,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,96-1,08 (м, 1H) 1,08-1,24 (м, 4H) 1,40-1,52 (м, 1H) 1,53-1,67 (м, 4H) 3,11-3,22 (м, 1H) 7,14-7,21 (м, 1H) 7,37-7,44 (м, 2H) 7,78 (д, J=7,8 Гц, 2H) 7,97 (уш.с, 1H) 8,12 (д, J=5,0, 1,5 Гц, 1H) 8,40 (с, 1H) 8,94 (д, J=5,0 Гц, 1H) 10,75 (с, 1H).



Соединение 67

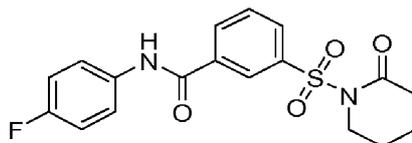
2-Хлор-N-циклогексилпиридин-4-сульфонамид (540 мг, 1,965 ммоль), PdCl₂dppf (100 мг, 0,137 ммоль) и Et₃N (5,89 ммоль) в метаноле (50 мл) перемешивали при 50°C в течение 18 ч в атмосфере CO (50 фунтов на квадратный дюйм). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток (700 мг), содержащий метил 4-(N-циклогексилсульфамоил)пиколинат, использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. K₂CO₃ (421 мг, 3,05 ммоль) добавляли к смеси метил 4-(N-циклогексилсульфамоил)пиколината в метаноле и воде. Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли, остаток разбавляли водой (50 мл) и промывали с помощью EtOAc (2×50 мл). Затем водный слой подкисляли до pH 3 с помощью 1M HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с образованием 4-(N-циклогексилсульфамоил)пиколиновой кислоты (380 мг). Затем добавляли NATU (0,76 г, 2,0 ммоль) в смесь 4-(N-циклогексилсульфамоил)пиколиновой кислоты (380 мг, 1,34 ммоль), анилина (2 51 мг, 2,7 ммоль) и DIPEA (0,517 г, 4,0 ммоль) в DMF (50 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои промывали с помощью солевого раствора, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10-20% EtOAc в петролейном эфире) с образованием соединения 67 в виде белого твердого вещества (330 мг). Способ В; Rt: 4,58 мин, масса/заряд: 360,2 (M+H)⁺, точная масса: 359,1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,93-1,26 (м, 5H) 1,37-1,50 (м, 1H) 1,50-1,69 (м, 4H) 2,98-3,12 (м, 1H) 7,15 (т, J=7,2 Гц, 1H) 7,32-7,45 (м, 2H) 7,86-7,97 (м, 2H) 8,03 (д, J=5,0, 1,5 Гц, 1H) 8,25 (д, J=7,3 Гц, 1H) 8,47 (д, J=1,5 Гц, 1H) 9,00 (д, J=5,0 Гц, 1H) 10,78 (с, 1H).



Соединение 68

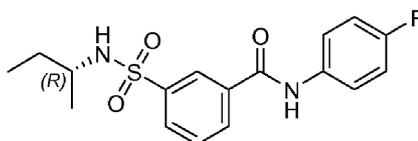
Тионилхлорид (10 мл, 137 ммоль) по каплям добавляли в воду (60 мл) при 0-5°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли CuCl (40 мг, 0,4 ммоль) и смесь (смесь А) охлаждали до -5°C. К смеси 5-аминоникотиновой кислоты в конц. HCl (35 мл) добавляли раствор NaNO₂ (2,76 г, 40 ммоль) в воде (40 мл) при -5-0°C (смесь В). Порциями добавляли смесь В к смеси А за 30 мин, поддерживая температуру при -5-0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и сушили in vacuo с образованием 5-(хлорсульфонил)никотиновой кислоты (1,05 г). Смесь 5-(хлорсульфонил)никотиновой кислоты (1 г, 4,5 ммоль), циклогексанамина (0,893 г, 9 ммоль) и Et₃N (1,37 ммоль, 13,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью HPLC (колонка: C18-10 мкм; подвижная фаза А: очищенная вода (0,075% TFA, об./об.); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 80 мл/мин; градиент: 30-60% (растворитель В), 30 мин) с образованием 5-(N-циклогексилсульфамоил)никотиновой кислоты в виде белого твердого вещества (1 г). Добавляли NATU (2,6 г, 7 ммоль) в смесь 5-(N-циклогексилсульфамоил)никотиновой кислоты (1 г, 3,5 ммоль), анилина (3 91 мг, 4,2 ммоль) и DIPEA (1,36 г, 10,5 ммоль) в DMF (50 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10-100% EtOAc в петролейном эфире) с образованием соединения 68 (708 мг) в

виде белого твердого вещества. Способ В; Rt: 4,58 мин, масса/заряд: 360,2 (M+H)⁺, точная масса: 359,1.



Соединение 69

В охлажденный на льду раствор 5-аминопентановой кислоты (1,2 г, 3,44 ммоль) и 1н. NaOH (8 мл) в THF (16 мл) добавляли 3-(4-фторфенилкарбамоил)бензол-1-сульфонилхлорид (0,444 г, 3,78 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Полученную в результате смесь разбавляли с помощью 1н. HCl (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир: этилацетат: от 100: 0 до 65:35) с образованием 5-(3-(4-фторфенилкарбамоил)фенилсульфонамидо)пентановой кислоты (0,9 г). Смесь 5-(3-(4-фторфенилкарбамоил)фенилсульфонамидо)пентановой кислоты (400 мг, 0,913 ммоль), уксусного ангидрида (0,466 г, 4,57 ммоль) и AcOK (1,79 г, 18,3 ммоль) в толуоле (25 мл) нагревали микроволновым излучением при 150°C в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (элюент: CH₃CN в H₂O (0,05% HCl) от 0 до 35%, об./об.). Чистые фракции собирали и регулировали до pH 7 с помощью анионообменной смолы Amberlite IRA-900 (OH). Смолу отфильтровывали и фильтрат лиофилизировали досуха с образованием соединения 69 (200 мг). Способ А; Rt: 4,97 мин, масса/заряд: 377,2 (M+H)⁺, точная масса: 376,1. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,78-1,87 (м, 2H), 1,90-1,99 (м, 2H), 2,44 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,95 (т, J=6,0 Гц, 2H), 7,08 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,55-7,70 (м, 3H), 8,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,26 (уш.с, 1H), 8,49 (с, 1H).

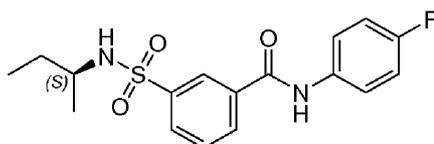


Соединение 70

В охлажденную на льду смесь (R)-бутан-2-амин (0,500 г, 6,837 ммоль) и NaOH (0,547 г, 13,67 ммоль) в H₂O (15 мл) и THF (15 мл) порциями добавляли 3-(хлорсульфонил)бензойную кислоту (1,508 г, 6,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Полученную в результате смесь разбавляли с помощью H₂O (15 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (15 мл). Водный слой отделяли и pH доводили до 3 с помощью 1н. HCl и экстрагировали с помощью этилацетата (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с образованием (R)-3-(N-втор-бутилсульфамоил)бензойной кислоты (0,73 г).

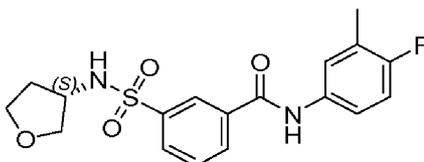
В охлажденную на льду смесь (R)-3-(N-вторбутилсульфамоил) бензойной кислоты (730 мг), 4-фторанилина (347 мг, 3,121 ммоль), NATU (1,294 г, 3,404 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIPEA (1,48 мл, 8,51 ммоль) в атмосфере N₂. Полученную в результате смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*. Смесь промывали с помощью насыщенной водной лимонной кислоты (10 мл), солевого раствора и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 55/45). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали путем отделения с помощью SFC (Chiralcel OJ, 20 мкм; Supercritical CO₂: MeOH (0,2% диэтиламин)). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением соединения 70 (300 мг). Способ А; Rt: 5,25 мин, масса/заряд: 351,2 (M+H)⁺, точная масса: 350,1. [α]_D²⁰ = -(с=0,2, MeOH).

[α]_D²⁰ = -9,9 (с 0,435% вес./об., DMF); колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: метанол (0,05% диэтиламина) в CO₂ от 5 до 40%; скорость потока: 2,5 мл/мин; Rt: 7,58 мин; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,70 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,30 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,01-3,18 (м, 1H), 7,21 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,67 (уш.д, J=5,5 Гц, 1H), 7,75 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,8, 5,1 Гц, 2H), 8,00 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 10,55 (с, 1H).



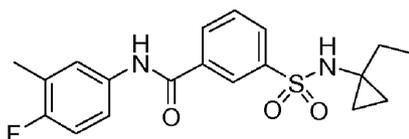
Соединение 71

Получали подобно описанному для соединения 70, исходя из (S)-бутан-2-амина вместо (R)-бутан-2-амина. Способ В; Rt: 4,03 мин, масса/заряд: 351,2 (M+H)⁺, точная масса: 350,1 ([α]_D²⁰ = +(c=0,2, MeOH). [α]_D²⁰ = +9,49 (с 0,611% вес./об., DMF), колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: метанол (0,05% диэтиламина) в CO₂ от 5 до 40%; скорость потока: 2,5 мл/мин; Rt: 7,73 мин [α]_D²⁰ 589 +9,49° (с 0,61% вес./об., MeOH).



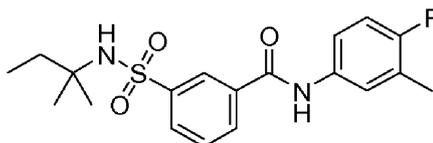
Соединение 72

3-(Хлорсульфонил)бензоилхлорид (1200 мг, 5,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл). Раствор 4-фтор-3-метиланилина (625 мг, 5,0 ммоль) и триэтиламина (606 мг, 6,0 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли в смесь при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь использовали для следующего этапа без дополнительной очистки. В вышеупомянутую реакционную смесь добавляли раствор триэтиламина (606 мг, 6,0 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-3-амина (460,0 мг, 5,3 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли in vacuo. Остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой (элюент: CH₃CN в воде (0,1% TFA) от 25 до 55, об./об.). Чистые фракции собирали и органический растворитель выпаривали. Водный слой нейтрализовали насыщенным водным NaHCO₃ до pH 7-8. Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с образованием соединения 72 (620 мг). Способ А; Rt: 4,88 мин, масса/заряд: 379,2 (M+H)⁺, точная масса: 378,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,56-1,65 (м, 1H), 1,85-1,94 (м, 1H), 2,22-2,28 (м, 3H), 3,33-3,39 (м, 1H), 3,52-3,65 (м, 2H), 3,65-3,73 (м, 1H), 3,73-3,79 (м, 1H), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,56-7,62 (м, 1H), 7,67 (дд, J=7,0, 2,3 Гц, 1H), 7,78 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,10 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,21 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 10,49 (с, 1H).



Соединение 85

Получали подобно тому, как описано для соединения 72, с использованием 1-этилциклопропана гидрохлорида вместо (S)-тетрагидрофуран-3-амина. Соединение 85 очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией на RP-18 (элюент: CH₃CN в H₂O (0,5% NH₄HCO₃) от 43% до 73%, об./об.). Способ В; Rt: 4,17 мин, масса/заряд: 377,1 (M+H)⁺, точная масса: 376,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,35-0,45 (м, 2H), 0,49-0,58 (м, 2H), 0,77 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,31 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 7,15 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,55-7,64 (м, 1H), 7,69 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,16-8,25 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 10,50 (с, 1H).



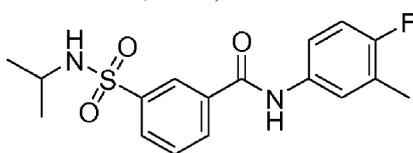
Соединение 86

Получали подобно тому, как описано для соединения 72, с использованием 2-метилбутан-2-амингидрохлорида вместо (S)-тетрагидрофуран-3-амина. Очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH₃CN в воде от 47% до 77%, об./об.). Способ D; Rt: 5,97 мин, масса/заряд: 379,1 (M+H)⁺, точная масса: 378,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,73 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,02 (с, 6H), 1,44 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 2,23 (д, J=1,0 Гц, 3H), 7,12 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,52-7,61 (м, 2H), 7,64-

7,77 (м, 2H), 8,01 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 10,45 (с, 1H).

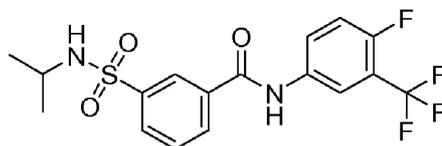
Альтернативный синтез соединения 72.

Смесь 3-(хлорсульфонил)бензоилхлорида (4,61 г, 19,28 ммоль) в толуоле (45 мл) нагревали с обратным холодильником в медленном потоке азота. 4-Фтор-3-метиланилин (2,19 г, 17,53 ммоль) в толуоле (15 мл) по каплям добавляли в нагреваемый с обратным холодильником раствор. После добавления смесь нагревали с обратным холодильником еще 30 мин. Далее смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли смесь (S)-3-аминотетрагидрофурантозилата (5 г, 19,28 ммоль) и диизопропилэтиламина (15 мл) в толуоле (15 мл) и CH₂Cl₂ (10 мл). После добавления смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь промывали с помощью HCl (2×100 мл, 1 М, водн.), воды (2×100 мл) и NaHCO₃ (2×100 мл, насыщ. водн.). Органический слой сушили на MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂-MeOH 100:0-95:5) с получением 3-(4-фтор-3-метилфенилкарбамоил)бензол-1-сульфонилхлорида (1,07 г) при элюировании CH₂Cl₂, а затем соединения 72 (2,85 г) в виде белого твердого вещества после удаления растворителя (сушкой в вакуумной печи при 55°C в течение 20 ч). ([α]_D²⁰ = -5,21 (с 0,67% вес./об., MeOH), способ F; Rt: 0,88 мин, масса/заряд: 379,1 (M+H)⁺, точная масса: 378,1. Соединение кристаллизовали из CH₂Cl₂: DSC (от 30 до 300°C при 10°C/мин): 149°C. [α]_D²⁰ = +3,21 (с 0,65% вес./об., DMF).



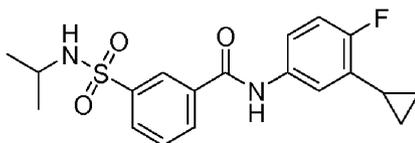
Соединение 73

В охлажденный на льду раствор 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (50,0 г, 226,6 ммоль) в этилацетате (1000 мл) одной порцией добавляли изопропиламин (67,0 г, 1,13 моль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Полученную в результате смесь разбавляли с помощью 1н. HCl (500 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (400 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(N-изопропилсульфамоил)бензойной кислоты (46 г). В охлажденную на льду смесь 3-(N-изопропилсульфамоил)бензойной кислоты (7,0 г, 28,77 ммоль), 4-фтор-3-метиланилина (3,6 г, 28,77 ммоль) и DIPEA (18,6 г, 143,91 ммоль) в CH₂Cl₂ (70 мл) добавляли HATU (12,0 г, 31,56 ммоль) в атмосфере N₂. Полученную в результате смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли in vacuo. Смесь промывали с помощью насыщенной водной лимонной кислоты (30 мл), солевого раствора (20 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли in vacuo. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией на SYNERGI 250×50 10 мкм (элюент: CH₃CN в H₂O (0,05% TFA) от 35 до 65%, об./об.). Чистые фракции собирали и регулировали до pH 7 с помощью анионообменной смолы Amberlite IRA-900 (OH). Смолу отфильтровывали. Фильтрат лиофилизировали досуха с образованием соединения 73 (7,5 г). Способ B; Rt: 3,44 мин, масса/заряд: 351,1 (M+H)⁺, точная масса: 350,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,49 (1H, уш.с), 8,36 (1H, т, J=1,5 Гц), 8,19 (1H, ддд, J=7,8, 1,5, 1,0 Гц), 8,01 (1H, ддд, J=7,8, 1,5, 1,0 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,68 (1H, дд, J=7,0, 3,0 Гц), 7,75 (1H, уш.с), 7,59 (1H, ддд, J=9,0, 4,5, 3,0 Гц), 7,15 (1H, т, J=9,0 Гц), 3,14-3,33 (1H, м), 2,25 (3H, д, J=1,5 Гц), 0,96 (6H, д, J=6,5 Гц).



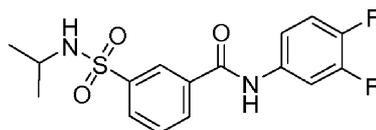
Соединение 74

Получали подобно тому, как описано для соединения 73, с использованием 4-фтор-3-(трифторметил)анилина вместо 4-фтор-3-метиланилина. Очищали с помощью HPLC Synergi 150×30 мм ×5 мкм (элюент: CH₃CN в H₂O (0,05% HCl) от 45 до 75%, об./об.). Способ A; Rt: 5,62 мин, масса/заряд: 405,2 (M+H)⁺, точная масса: 404,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,82 (1H, с), 8,39 (1H, т, J=1,5 Гц), 8,17-8,30 (2H, м), 8,07-8,17 (1H, м), 8,03 (1H, д, J=7,8), 7,73-7,83 (2H, м), 7,55 (1H, т, J=10,0 Гц), 3,20-3,33 (1H, м), 0,95 (6H, д, J=6,5 Гц).



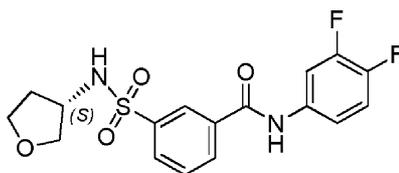
Соединение 84

Смесь N-(3-бром-4-фторфенил)-3-(N-изопропилсульфамоил)бензамида (полученного подобно тому, как описано для соединения 73, с использованием 3-бром-4-фторанилина вместо 4-фтор-3-метиланилина и очищенного препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией на RP-18 (элюент: CH₃CN в H₂O (0,05% NH₄HCO₃) от 40 до 70%, об./об.); 700 мг, 1,69 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,22 г, 2,529 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,20 г, 0,169 ммоль) и Na₂CO₃ (1,43 г, 13,49 ммоль) в воде (7 мл), EtOH (7 мл) и толуоле (7 мл) нагревали микроволновым излучением в течение 40 мин при 100°C в N₂. Реакционную смесь фильтровали через целит. В фильтрат добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на RP-18 (элюент: CH₃CN в H₂O (0,1% TFA) от 20 до 50%, об./об.). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли in vacuo. Водный слой доводили до pH 7 насыщенным водным NaHCO₃ и экстрагировали с помощью этилацетата (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли in vacuo и полученный остаток затем очищали сверхкритической жидкостной хроматографией (колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: метанол (0,05% диэтиламина) в CO₂ от 5 до 40%. Скорость потока: 2,5 мл/мин). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли in vacuo. Остаток суспендировали в воде (5 мл) и лиофилизировали досуха с образованием соединения 84 (35 мг). Способ В; Rt: 4,18 мин, масса/заряд: 377,1 (M+H)⁺, точная масса: 376,1. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,34 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,97-8,07 (м, 2H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,36-7,46 (м, 1H), 7,15-7,22 (м, 1H), 7,01 (т, J=9,3 Гц, 1H), 4,65 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,44-3,58 (м, 1H), 2,04-2,16 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,5 Гц, 6H), 0,96-1,06 (м, 2H), 0,71-0,82 (м, 2H).



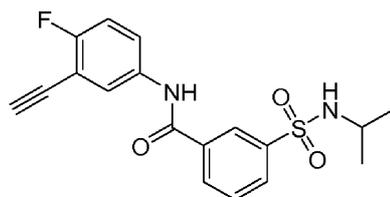
Соединение 88

Получали подобно тому, как описано для соединения 73, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 4-фтор-3-метиланилина. Способ Е; Rt: 5,31 мин, масса/заряд: 355,1 (M+H)⁺, точная масса: 354,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,71 (с, 1H), 8,36 (т, J=1,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,98-8,08 (м, 1H), 7,94 (ддд, J=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1H), 7,71-7,83 (м, 2H), 7,53-7,59 (м, 1H), 7,42-7,51 (м, 1H), 3,21-3,29 (м, 1H), 0,96 (д, J=6,5 Гц, 6H).



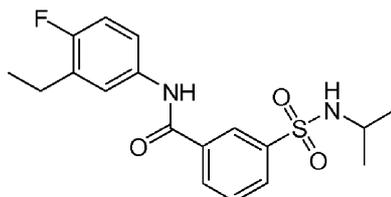
Соединение 90

3-(Хлорсульфонил)бензоилхлорид (1200 мг, 5,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл). Раствор 3,4-дифторанилина (650 мг, 5,0 ммоль) и триэтиламина (606 мг, 6,0 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли в смесь при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. В полученную реакционную смесь добавляли раствор триэтиламина (606 мг, 6,0 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-3-амина (460,0 мг, 5,3 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли in vacuo. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией на RP-18 (элюент: CH₃CN в воде (0,1% TFA) от 30 до 60%, об./об.). Чистые фракции собирали и органический растворитель выпаривали. Водный слой нейтрализовали насыщенным водным NaHCO₃ до pH 7-8. Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с образованием соединения 90 (710 мг). Способ А; Rt: 4,16 мин, масса/заряд: 383,0 (M+H)⁺, точная масса: 382,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,54-1,63 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 3,32-3,38 (м, 1H), 3,52-3,63 (м, 2H), 3,63-3,77 (м, 2H), 7,45 (дт, J=10,5, 9,0 Гц, 1H), 7,51-7,57 (м, 1H), 7,78 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,92 (ддд, J=13,3, 7,5, 2,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 10,70 (с, 1H). SFC: Колонка: Chiralcel OJ-H 250×4,6 мм I.D., 5 мкм; поток: 2,35 мл/мин; подвижная фаза: метанол (0,05% диэтиламин) в CO₂ от 5 до 40%; Rt: 5,61 мин, [α]_D²⁰ = +3,21 (с 0,624% вес./об., DMF).



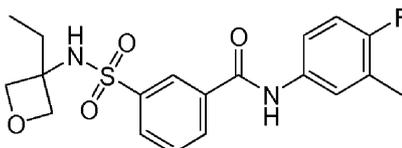
Соединение 91

N-(3-Бром-4-фторфенил)-3-(N-изопропилсульфамоил)бензамид (1,5 г, 3,61 ммоль), этинилтриметилсилан (1,77 г, 18,06 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,127 г, 0,181 ммоль) и йодид меди (34,4 мг, 0,181 ммоль) растворяли в диизопропиламинe (10 мл). Смесь перемешивали при 80°C в автоклаве в течение 24 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и добавляли дихлорметан (30 мл). Смесь промывали водой (20 мл) и водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 60/40) с образованием N-(4-фтор-3-((триметилсилил)этинил)фенил)-3-(N-изопропилсульфамоил)бензамида (0,8 г). N-(4-Фтор-3-((триметилсилил)этинил)фенил)-3-(N-изопропилсульфамоил)бензамид (0,8 г, 1,66 ммоль) и TFA (4 мл) растворяли в водном CH₂Cl₂ (16 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение ночи, а затем концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 75/25) с образованием соединения 91 (220 мг). Способ А; Rt: 5,12 мин, масса/заряд: 361,3 (M+H)⁺, точная масса: 360,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,60 (1H, с), 8,35 (1H, т, J=1,5 Гц), 8,18 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,00 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,97 (1H, дд, J=6,5, 3,0 Гц), 7,77-7,84 (1H, м), 7,70-7,79 (2H, м), 7,32 (1H, т, J=9,0 Гц), 4,52 (1H, с), 3,22-3,31 (1H, м), 0,94 (6H, д, J=6,5 Гц).



Соединение 92

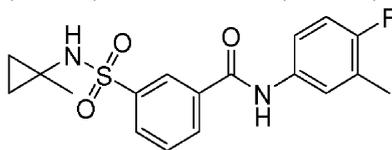
N-(4-Фтор-3-((триметилсилил)этинил)фенил)-3-(N-изопропилсульфамоил)бензамид (0,8 г, 1,66 ммоль) и TFA (4 мл) растворяли в водном CH₂Cl₂ (16 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Смесь концентрировали с образованием неочищенного N-(3-этинил-4-фторфенил)-3-(N-изопропилсульфамоил)бензамида, который использовали как есть на следующем этапе (650 мг). В раствор N-(3-этинил-4-фторфенил)-3-(N-изопропилсульфамоил)бензамида (0,6 г) в MeOH (20 мл) добавляли Pd-C (10%, 0,2 г) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов на квадратный дюйм) при 25°C в течение 4 ч. После фильтрации на целите растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой C-18 (элюент: CH₃CN в H₂O (0,05% HCl) от 42 до 72%, об./об.). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли *in vacuo*. Водный слой доводили до pH 7 с помощью ионообменной смолы Amberlite IRA-900 (форма OH), фильтровали и лиофилизировали досуха с образованием соединения 92 (160 мг). Способ В; Rt: 4,13 мин, масса/заряд: 365,3 (M+H)⁺, точная масса: 364,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,48 (1H, с), 8,35 (1H, т, J=1,5 Гц), 8,18 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,99 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,70-7,78 (2H, м), 7,65-7,70 (1H, м), 7,57-7,65 (1H, м), 7,13 (1H, т, J=9,0 Гц), 3,21-3,32 (1H, м), 2,62 (2H, кв., J=7,5 Гц), 1,18 (3H, т, J=7,5 Гц), 0,94 (6H, д, J=6,5 Гц).



Соединение 93

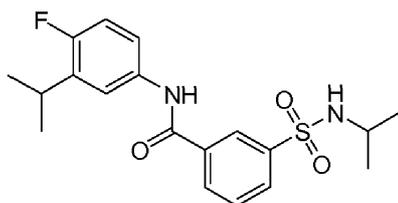
В раствор 3-(хлорсульфонил)бензоилхлорида (0,50 г, 2,09 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли DIPEA (1,35 г, 10,45 ммоль), а затем медленно добавляли 4-фтор-3-метиланилин (0,25 г, 1,99 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 0,5 ч, добавляли 3-этилоксетан-3-амин (0,21 г, 2,09 ммоль). Через 1 ч полученную в результате смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ (15 мл), промывали с помощью насыщенного водного NaHCO₃ (15 мл) и солевого раствора (10 мл) и сушили над безводным MgSO₄. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент

элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 80/20) с образованием соединения 93 (70 мг). Способ В; Rt: 3,79 мин, масса/заряд: 393,3 (M+H)⁺, точная масса: 392,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,50 (1H, с), 8,47 (1H, уш.с), 8,38 (1H, т, J=1,5 Гц), 8,22 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,03 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,78 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,68 (1H, дд, J=7,5, 2,5 Гц), 7,56-7,64 (1H, м), 7,15 (1H, т, J=9,0 Гц), 4,51 (2H, д, J=6,5 Гц), 4,19 (2H, д, J=6,5 Гц), 2,25 (3H, д, J=1,5 Гц), 1,84 (2H, кв., J=7,0 Гц), 0,64 (3H, т, J=7,0 Гц).



Соединение 94

3-(Хлорсульфонил)бензоилхлорид (1200 мг, 5,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл). Раствор 4-фтор-3-метиланилина (625 мг, 5,0 ммоль) и триэтиламина (606 мг, 6,0 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли в смесь при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь использовали для следующего этапа без дополнительной очистки (неочищенную, 30 мл). В вышеупомянутую реакционную смесь добавляли раствор триэтиламина (606 мг, 6,0 ммоль) и 1-метилциклопропанамина (425,0 мг, 5,9 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией на обращенной фазе (элюент: CH₃CN в воде от 40 до 70%, об./об.). Чистые фракции собирали и органический растворитель выпаривали. Водный слой нейтрализовали насыщенным водным NaHCO₃ до pH 7-8. Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с образованием соединения 94 (365 мг). Способ В; Rt: 3,40 мин, масса/заряд: 363,0 (M+H)⁺, точная масса: 362,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,49 (1H, с), 8,35 (1H, т, J=1,5 Гц), 8,17-8,23 (2H, м), 7,99 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,76 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,68 (1H, дд, J=7,0, 2,5 Гц), 7,56-7,62 (1H, м), 7,14 (1H, т, J=9,0 Гц), 2,25 (3H, д, J=1,5 Гц), 1,06 (3H, с), 0,58-0,63 (2H, м), 0,37-0,42 (2H, м).



Соединение 95

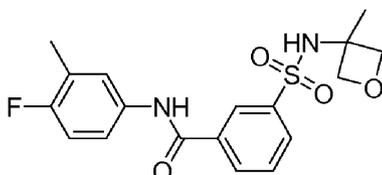
Смесь N-(3-бром-4-фторфенил)-3-(N-изопропилсульфамоил)бензамида (800 мг, 1,93 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,65 г, 3,85 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (111 мг, 0,096 ммоль) и K₂CO₃ (0,53 г, 3,85 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) нагревали микроволновым излучением в течение 110 мин при 120°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата (20 мл) и катализатор отфильтровывали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой C-18 (элюент: CH₃CN в H₂O (0,1% TFA) от 40 до 70%, об./об.). Чистые фракции собирали и органический растворитель удаляли *in vacuo*. Водный слой лиофилизировали досуха с образованием N-(4-фтор-3-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-3-(N-изопропилсульфамоил)бензамида (300 мг). N-(4-Фтор-3-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-3-(N-изопропилсульфамоил)бензамид (180 мг) и Pd/C(влажн.) (20 мг) перемешивали в метаноле (4 мл) в атмосфере водорода при 25°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат выпаривали досуха *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30). Летучие вещества удаляли *in vacuo* с получением в результате соединения 95 (175 мг). Способ В; Rt: 4,33 мин, масса/заряд: 379,3 (M+H)⁺, точная масса: 378,1.



Соединение 96

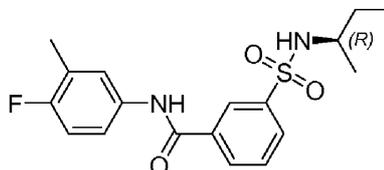
3-(Дифторметил)-4-фторанилин (1,20 г, 7,448 ммоль), 3-(N-изопропилсульфамоил)бензойную ки-

слоту (0,90 г, 3,699 ммоль) и DIPEA (1,93 мл, 11,10 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и добавляли НАТУ (1,41 г, 3,699 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь разводили CH_2Cl_2 (10 мл) и H_2O (10 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью насыщенного водного NaCO_3 (10 мл) и солевого раствора (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой С-18 (элюент: CH_3CN в H_2O (0,1% NH_4HCO_3) от 45 до 75%, об./об.). Чистые фракции собирали и органический растворитель удаляли *in vacuo*. Водный слой лиофилизировали досуха с получением соединения 96 (0,885 г). Способ А; Rt: 5,16 мин, масса/заряд: 387,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точная масса: 386,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 10,72 (1H, с), 8,38 (1H, т, J=1,5 Гц), 8,21 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,06-8,13 (1H, м), 8,02 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,92-8,00 (1H, м), 7,72-7,82 (2H, м), 7,40 (1H, т, J=9, 5 Гц), 7,25 (1H, т, J=55 Гц), 3,23-3,32 (1H, м), 0,95 (6H, д, J=6,5 Гц).



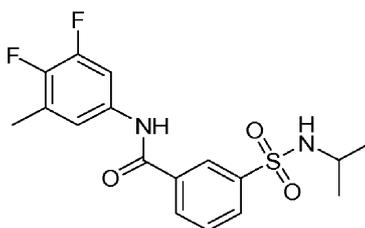
Соединение 97

В 3-(4-фтор-3-метилфенилкарбамоил)бензол-1-сульфонилхлорид (500 мг, 1,53 ммоль) в толуоле (10 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли раствор диизопропилэтиламина (0,657 мл, 141,6 ммоль) и 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорид (207 мг, 1,68 ммоль) в толуоле (5 мл) и дихлорметане (10 мл). Через 2 ч реакционную смесь промывали с помощью 1М хлористоводородной кислоты (2×10 мл, насыщенного NaHCO_3 (2×10 мл) и солевого раствора (2×10 мл). Органический слой сушили на MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставался только толуол. Образовавшийся белый осадок фильтровали и повторно кристаллизовали из диизопропилового эфира и ацетонитрила. Кристаллы сушили в вакуумной печи при 55°C в течение 20 ч с получением соединения 97 (361 мг) в виде белого твердого вещества. Способ F; Rt: 0,89 мин, масса/заряд: 379,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точная масса: 378,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,41 (с, 3H), 2,25 (д, J=1,5 Гц, 3H), 4,14 (д, J=6,3 Гц, 2H), 4,56 (д, J=6,3 Гц, 2H), 7,14 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,52-7,64 (м, 1H), 7,68 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,77 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,99-8,06 (м, 1H), 8,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,37 (т, J=1,5 Гц, 1H), 8,50 (уш.с, 1H), 10,48 (с, 1H).



Соединение 98

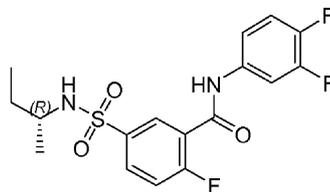
В 3-(4-фтор-3-метилфенилкарбамоил)бензол-1-сульфонилхлорид (500 мг, 1,53 ммоль) в толуоле (10 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли раствор диизопропилэтиламина (0,657 мл, 141,6 ммоль) и (R)-(-)-2-аминобутана (130 мг, 1,83 ммоль) в толуоле (5 мл) и дихлорметане (10 мл). Через 2 ч реакционную смесь промывали с помощью 1М водной HCl (2×10 мл), NaHCO_3 (2×10 мл) и солевого раствора (2×10 мл). Органический слой сушили на MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставался только толуол. Образовавшийся белый осадок фильтровали, повторно кристаллизовали (диизопропиловый эфир и ацетонитрил) и сушили *in vacuo* при 55°C в течение 20 ч с образованием соединения 98 (257 мг) в виде белого твердого вещества. Способ F; Rt: 1,04 мин, масса/заряд: 382,1 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, точная масса: 364,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 0,71 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,31 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,05-3,18 (м, 1H), 7,14 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,55-7,62 (м, 1H), 7,63-7,72 (м, 2H), 7,75 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,36 (т, J=1,5 Гц, 1H), 10,46 (с, 1H).



Соединение 99

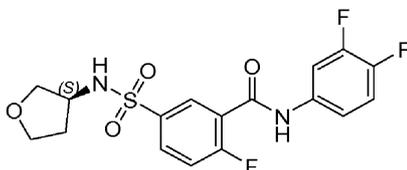
Смесь 3-(N-изопропилсульфамоил)бензойной кислоты (2,3 г, 9,615 ммоль), 3-бром-4,5-дифтор (2 г,

9,615 ммоль) и DIPEA (5 мл) в CH_2Cl_2 (30 мл) охлаждали до 0°C и добавляли NATU (4,39 г, 11,538 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 20°C . Смесь промывали с помощью 1н. HCl (30 мл) и солевого раствора (30 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30) с образованием неочищенного N-(3-бром-4,5-дифторфенил)-3-(N-изопропилсульфамоил)бензамида (4 г). Смесь N-(3-бром-4,5-дифторфенил)-3-(N-изопропилсульфамоил)бензамида (1 г, 2,308 ммоль), метилбороновой кислоты (1 г, 4,616 ммоль), Cs_2CO_3 (2,26 г, 6,924 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (95 мг, 0,231 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,21 г, 0,231 ммоль) в диоксане (15 мл) нагревали микроволновым излучением в течение 40 мин при 120°C в атмосфере N_2 . После охлаждения смесь фильтровали через целит и фильтрат выпаривали досуха. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30), а затем очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой C-18 (элюент: CH_3CN в H_2O (0,1% TFA) от 38 до 68%, об./об.). Чистые фракции собирали и половину летучих веществ удаляли *in vacuo*. Смесь доводили до pH 7 с помощью анионообменной смолы Amberlite IRA-900 (OH) и смолу отфильтровывали. Органический растворитель концентрировали *in vacuo* и водный слой лиофилизировали досуха. Затем полученный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30) с получением соединения 99 (190 мг). Способ А; Rt: 6,09 мин, масса/заряд: 369,2 (M+H)⁺, точная масса: 368,1, ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,35 (1H, т, J=1,5 Гц), 8,09-8,17 (2H, м), 8,04 (1H, дт, J=8,0, 1,5 Гц), 7,66 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,54 (1H, дд, J=11,5, 6,5, 3,0 Гц), 7,14-7,22 (1H, м), 4,72 (1H, д, J=8,0 Гц), 3,43-3,60 (1H, м), 2,32 (3H, д, J=2,0 Гц), 1,10 (6H, д, J=6,5 Гц).



Соединение 100

5-(Хлорсульфонил)-2-фторбензойную кислоту (7 г, 29,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (70 мл). Добавляли DMF (0,7 мл), а затем по каплям добавляли оксалилхлорид (4,46 г, 35,16 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 1 ч при 20°C . Смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный 5-(хлорсульфонил)-2-фторбензоилхлорид растворяли в дихлорметане (15 мл). Раствор 3,4-дифторанилина (3,6 г, 27,87 ммоль) и DIPEA (4,6 г, 35,20 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли в смесь при 0°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и использовали непосредственно на следующем этапе. В вышеупомянутую реакционную смесь добавляли раствор (R)-(-)-2-аминобутана (2,2 г, 29,34 ммоль) и добавляли DIPEA (4,6 г, 35,20 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при 0°C . Полученную в результате смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией на обращенной фазе (элюент: CH_3CN в воде (0,1% TFA) от 25% до 55%, об./об.). Чистые фракции собирали и органический растворитель выпаривали. Водный раствор доводили до pH 7 насыщенным водным NaHCO_3 . Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток суспендировали в воде (10 мл) и водный слой лиофилизировали досуха с получением соединения 100 (4,7 г). Способ В; Rt: 4,70 мин, масса/заряд: 387,2 (M+H)⁺, точная масса: 386,1.



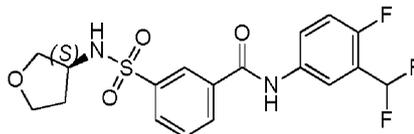
Соединение 101

(S)-Тетрагидрофуран-3-амина гидрохлорид (5,17 г, 42 ммоль) и NaOH (5 г, 126 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и H_2O (50 мл). 5-(Хлорсульфонил)-2-фторбензойную кислоту (10 г, 42 ммоль) добавляли при 0°C . Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Смесь промывали с помощью этилацетата (3×20 мл). Водный слой отделяли и регулировали до pH 3 с помощью 1н. HCl . Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли *in vacuo* с получением (S)-2-фтор-5-(N-(тетрагидрофуран-3-ил)сульфамоил)бензойной кислоты (2,1 г).

(S)-2-Фтор-5-(N-(тетрагидрофуран-3-ил)сульфамоил)бензойную кислоту (1 г, 3,457 ммоль), 3,4-дифторанилин (0,53 г, 4,15 ммоль) и триэтиламин (0,7 г, 6,9 ммоль) растворяли в DMF (400 мл) и добав-

ляли НАТУ (1,57 г, 4,15 ммоль) при 0°C. Далее смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 5:1) с получением соединения 101 (0,8 г). Способ В; Rt: 4,15 мин, масса/заряд: 401,3 (M+H)⁺, точная масса: 400,1.

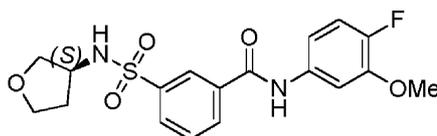
Синтез 3-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензойной кислоты: (3S)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид (5,6 г, 45,3 ммоль) и NaOH (5,2 г, 130 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и H₂O (50 мл). 3-(Хлорсульфонил)бензойную кислоту (10 г, 45,325 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Водный слой отделяли и pH доводили до 2 с помощью 1н. HCl. Смесь промывали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* с получением 3-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (11,2 г).



Соединение 102

Смесь (S)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорида (11,2 г, 90,7 ммоль) и NEt₃ (50,5 мл, 362,6 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (400 мл) перемешивали в течение 5 мин при 20°C.

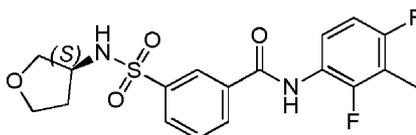
Добавляли 3-(хлорсульфонил)бензойную кислоту (20 г, 90,7 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при 20°C. Реакционную смесь промывали с помощью 1н. HCl (100 мл), водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли *in vacuo* с получением 3-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (16,3 г). 3-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (3 г, 11,058 ммоль), 3-(диформетил)-4-фторанилин (2,1 г, 13,3 ммоль) и триэтиламин (3,3 г, 33 ммоль) растворяли в DMF (400 мл). RuBrOP (132705-51-2, 6,2 г, 13,3 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой (подвижная фаза: CH₃CN в воде (0,1% TFA) от 30 до 60%). Чистые фракции собирали и нейтрализовали твердым NaHCO₃. Органический растворитель удаляли *in vacuo* и образованный осадок фильтровали, промывали с помощью H₂O (5 мл) и сушили в высоком вакууме. Полученный остаток суспендировали в воде (5 мл) и лиофилизировали досуха с получением соединения 102 (2,3 г). Способ А; Rt: 5,32 мин, масса/заряд: 415,2 (M+H)⁺, точная масса: 414,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,53-1,68 (м, 1H) 1,82-1,99 (м, 1H) 3,27-3,42 (м, 1H) 3,51-3,90 (м, 4H) 7,26 (т, J=5,5 Гц, 1H) 7,36-7,51 (м, 1H) 7,80 (т, J=7,8 Гц, 1H) 7,92-8,00 (м, 1H) 8,01-8,08 (м, 1H) 8,08-8,15 (м, 2H) 8,25 (д, J=7,8 Гц, 1H) 8,40 (с, 1H) 10,75 (с, 1H).



Соединение 103

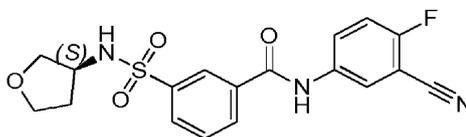
3-[[3(S)-Тetraгидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (400 мг, 1,47 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл) и CH₂Cl₂ (10 мл). Добавляли (COCl)₂ (223 мг, 1,76 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток выпаривали вместе с толуолом (2×10 мл) с получением неочищенного 3-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензоилхлорида (400 мг). Неочищенный продукт использовали на следующем этапе без очистки. 3-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензоилхлорид (200 мг) растворяли в дихлорметане (5 мл). Добавляли 4-фтор-3-метоксианилин (78 мг, 0,552 ммоль) и триэтиламин (167 мг, 1,65 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, промывали с помощью H₂O (5 мл) и водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (3×10 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой (подвижная фаза: CH₃CN в воде (0,1% TFA) от 30 до 60%). Чистые фракции собирали и нейтрализовали твердым NaHCO₃. Органический растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный осадок фильтровали, промывали с помощью H₂O (5 мл) и сушили в высоком вакууме. Остаток суспендировали в воде (5 мл), лиофилизировали досуха с получением соединения 103 (140 мг). Способ А; Rt: 4,98 мин, масса/заряд: 395,2 (M+H)⁺, точная масса: 394,1.

Получали подобно тому, как описано для соединения 103



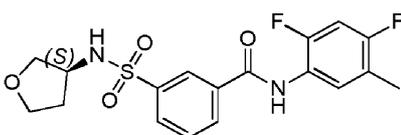
Соединение 104

Способ А; Rt: 5,17 мин, масса/заряд: 397,3 (M+H)⁺, точная масса: 396,1.



Соединение 105

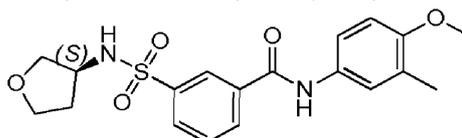
Способ А; Rt: 5,10 мин, масса/заряд: 389,1 (M+H)⁺, точная масса: 390,2.



Соединение 106

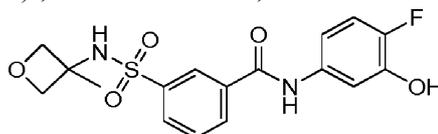
Способ А; Rt: 5,18 мин, масса/заряд: 397,2 (M+H)⁺, точная масса: 396,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,54-1,69 (м, 1H) 1,82-1,98 (м, 1H) 2,24 (с, 3H) 3,35-3,40 (м, 1H) 3,52-3,66 (м, 2H) 3,66-3,83 (м, 2H) 7,32 (т, J=10,0 Гц, 1H) 7,49 (т, J=8,5 Гц, 1H) 7,79 (т, J=7,8 Гц, 1H) 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H) 8,07-8,18 (м, 1H) 8,23 (д, J=7,8 Гц, 1H) 8,39 (с, 1H) 10,40 (уш.с, 1H).



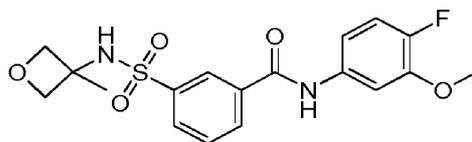
Соединение 107

3-[[3(S)-Тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (270 мг, 1,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл). В смесь добавляли 3-метил-4-метоксианилин (165 мг, 1,2 ммоль) и триэтиламин (145 мг, 1,4 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 мин. Добавляли НАТУ (456 мг, 1,2 моль), а затем смесь перемешивали при 20°C в течение 8 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×20 мм ×5 мкм. Способ: А: H₂O+0,1% TFA В: MeCN от 30 до 60% В в А). Собирали фракции продукта и органический растворитель выпаривали *in vacuo*. Водный слой нейтрализовали насыщенным водным NaHCO₃ и экстрагировали с помощью дихлорметана (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением соединения 107 (135 мг). Способ А; Rt: 5,24 мин, масса/заряд: 391,3 (M+H)⁺, точная масса: 390,1.



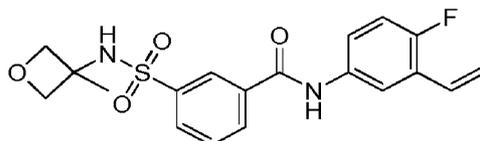
Соединение 108

5-Амино-2-фторфенол (234 мг, 1,84 ммоль) и 3-[[3(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойную кислоту (500 мг, 1,84 ммоль) растворяли в дихлорметане (8 мл). Добавляли PyBrOP (132705-51-2, 1030 мг, 2,21 ммоль), а затем по каплям добавляли DIPEA (714 мг, 5,53 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Смесь промывали с помощью насыщенной водной лимонной кислоты (15 мл), насыщенного водного NaHCO₃ (15 мл) и солевого раствора и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (подвижная фаза: CH₃CN в воде (0,05% NH₄HCO₃) от 29 до 39%). Чистые фракции собирали, а летучие вещества удаляли *in vacuo*. Остаточный водный слой лиофилизировали досуха с получением соединения 108 (60 мг). Способ А; Rt: 4,47 мин, масса/заряд: 381,2 (M+H)⁺, точная масса: 380,1.



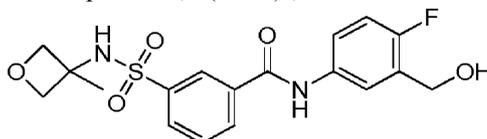
Соединение 109

Получали подобно тому, как описано для соединения 108, с использованием 4-фтор-3-метоксианилина вместо 5-амино-2-фторфенола. Способ А; Rt: 5,03 мин, масса/заряд: 395,2 (M+H)⁺, точная масса: 394,1.



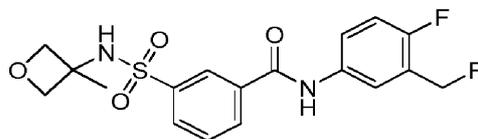
Соединение 110

Добавляли DIPEA (2,85 г, 22,08 ммоль) в раствор 3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойной кислоты (3,0 г, 11,06 ммоль) и NATU (4,20 г, 11,05 ммоль) в DMF (100 мл) при 25°C. Через 30 мин в раствор добавляли 3-бром-4-фторанилин (2,1 г, 11,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир:этилацетат: от 10:1 до 5:1). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением N-(3-бром-4-фторфенил)-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензамида (соединения 160, 2,5 г). Смесь N-(3-бром-4-фторфенил)-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензамида (0,3 г, 0,68 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (54,2 мг, 0,35 ммоль), Pd (dppf) Cl₂ (50 мг, 0,068 ммоль), KOAc (108 мг, 1,1 ммоль) и Na₂CO₃ (100 мг, 0,94 ммоль) в CH₃CN (10 мл) и H₂O (2 мл) нагревали микроволновым излучением в течение 30 мин при 130°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтровальный осадок промывали с помощью этилацетата (2×10 мл). Органический слой отделяли от фильтрата, промывали с помощью солевого раствора и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (элюент: CH₃CN в H₂O (0,05% NH₃·H₂O) от 30 до 80%, об./об.). Чистые фракции собирали, а летучие вещества удаляли *in vacuo*. Водный слой лиофилизировали досуха с получением в результате соединения 110 (70 мг). Способ В; Rt: 4,19 мин, масса/заряд: 391,3 (M+H)⁺, точная масса: 390,1.



Соединение 111

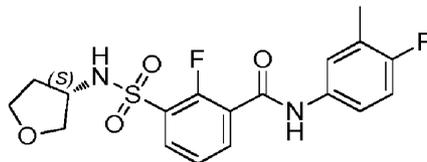
3-[(3-Метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойную кислоту (3 г, 11,06 ммоль), метил 5-амино-2-фторбензоат (2,33 г, 13,2 ммоль) и DIPEA (2,84 г, 22 ммоль) растворяли в DMF (40 мл). NATU (5,02 г, 13,2 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир: этилацетат = 3:1) с получением метил-2-фтор-5-[[3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензоил]амино]бензоата (2,3 г). Метил-2-фтор-5-[[3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензоил]амино]бензоат (0,3 г, 0,71 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и этаноле (5 мл). Добавляли NaBH₄ (53 мг, 1,4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 20°C. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой (подвижная фаза: CH₃CN в воде (0,1% TFA) от 34 до 64%). Чистые фракции собирали и нейтрализовали твердым NaHCO₃. Органический растворитель удаляли *in vacuo*. Осадок фильтровали, промывали с помощью H₂O (5 мл) и сушили в высоком вакууме. Остаток суспендировали в воде (5 мл) и водный слой лиофилизировали досуха с получением соединения 111 (220 мг). Способ А; Rt: 4,34 мин, масса/заряд: 395,3 (M+H)⁺, точная масса: 394,1.



Соединение 127

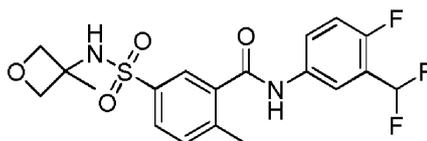
(2-Фтор-5-нитрофенил)метанол (4,3 г, 25,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл). Каплями в смесь добавляли диэтиламиносеры трифторид (4,5 г, 27,9 ммоль) при -30°C . Смесь перемешивали при 10°C в течение 4 ч. В смесь добавляли метанол (10 мл), а затем смесь перемешивали при 10°C в течение 30 мин. Смесь промывали с помощью солевого раствора (30 мл) и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением 1-фтор-2-(фторметил)-4-нитробензола (3,9 г). Смесь 1-фтор-2-(фторметил)-4-нитробензола (3,1 г, 17,9 ммоль), железа (4,0 г, 71,6 ммоль) и метанола (30 мл) перемешивали при 65° в течение 8 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 4-фтор-3-(фторметил)анилина (1,5 г). 3-(Хлорсульфонил)бензоилхлорид (300 мг, 1,2 ммоль) и триэтиламин (150 мг, 1,5 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл). В смесь добавляли 4-фтор-3-(фторметил)анилин (175 мг, 1,22 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 10°C в течение 30 мин. Смесь использовали для следующего этапа без дополнительной очистки. Добавляли триэтиламин (152 мг, 1,5 ммоль) и 3-метил-3-оксетанамин (131 мг, 1,5 ммоль) в полученную выше реакцию смесь при 0°C .

Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой (колонка: Gemini 250 \times 20 мм \times 5 мкм. А: $\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ TFA В: MeCN. 27-57% В в А). Собирали фракции продукта и органический растворитель удаляли *in vacuo*. Фракцию нейтрализовали насыщенным NaHCO_3 . Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3×20 мл) и объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением соединения 127 (91,1 мг). Способ А; Rt: 4,95 мин, масса/заряд: 397,3 (M+H)⁺, точная масса: 396,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,41 (с, 3H) 4,14 (д, J=6,3 Гц, 2H) 4,56 (д, J=6,3 Гц, 2H) 5,52 (д, J=48 Гц, 2H) 7,31 (т, J=9,4 Гц, 1H) 7,72-7,89 (м, 2H) 7,92-7,97 (м, 1H) 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H) 8,23 (д, J=7,8 Гц, 1H) 8,39 (с, 1H) 8,55 (с, 1H) 10,67 (с, 1H).



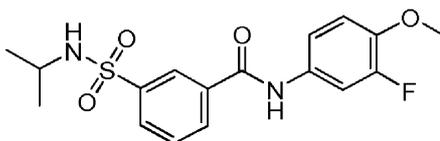
Соединение 112

Соединение 123 (255 мг, 0,592 ммоль) и Pd/C (50 мг) перемешивали в метаноле (25 мл) в атмосфере водорода в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и полученный остаток сушили *in vacuo* при 50°C с получением соединения 112 в виде бесцветной смолы (174 мг). Способ G; Rt: 1,57 мин, масса/заряд: 397,1 (M+H)⁺, точная масса: 396,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,65-1,80 (м, 1H), 1,91-2,04 (м, 1H), 2,24 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,43 (дд, J=9,0, 4,6 Гц, 1H), 3,55-3,79 (м, 3H), 3,80-3,91 (м, 1H), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,45-7,57 (м, 2H), 7,64 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 7,85-8,02 (м, 2H), 8,40 (д, J=6,8 Гц, 1H), 10,62 (с, 1H).



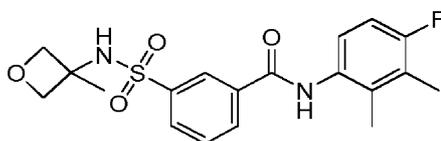
Соединение 113

3-Метил-3-оксетан-3-амин гидрохлорид (210 мг, 1,7 ммоль) и NaOH (204 мг, 5,1 ммоль) растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (5 мл) и H_2O (5 мл). 5-Хлорсульфонил-2-метилбензойную кислоту (400 мг, 1,7 ммоль) добавляли при 0°C . Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Водный слой отделяли и регулировали до pH 3 с помощью водн. HCl (1н.). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* с получением 2-метил-5-[(3-метил-3-оксетан-3-ил)сульфамойл]бензойной кислоты (250 мг). 2-Метил-5-[(3-метил-3-оксетан-3-ил)сульфамойл]бензойную кислоту (250 мг, 0,876 ммоль), 3-(дифторметил)-4-фторанилин (178 мг, 1,1 ммоль) и DIPEA (232 мг, 1,8 ммоль) растворяли в DMF (5 мл). Добавляли HATU (399 мг, 1,05 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой (подвижная фаза: CH_3CN в воде (0,1% TFA) от 34 до 64%). Чистые фракции собирали и нейтрализовали твердым NaHCO_3 . Органический растворитель удаляли *in vacuo* и образованный осадок фильтровали, промывали с помощью H_2O (5 мл) и сушили в высоком вакууме. Остаток суспендировали в воде (5 мл) и водный слой лиофилизировали досуха с получением соединения 113 (220 мг). Способ А; Rt: 5,28 мин, масса/заряд: 429,3 (M+H)⁺, точная масса: 428,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,44 (с, 3H) 2,47 (с, 3H) 4,15 (д, J=6,3 Гц, 2H) 4,57 (д, J=6,0 Гц, 2H) 7,24 (т, J=54,5 Гц, 1H) 7,40 (т, J=9,5 Гц, 1H) 7,56 (д, J=8,0 Гц, 1H) 7,71-7,98 (м, 3H) 8,09 (д, J=4,3 Гц, 1H) 8,37 (уш.с, 1H) 10,74 (уш.с, 1H).



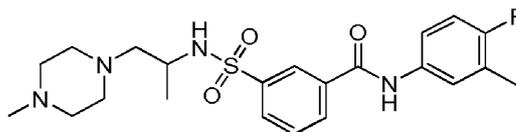
Соединение 114

3-(Изопропилсульфамоил)бензойную кислоту (190 мг, 0,78 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл). В смесь добавляли 3-фтор-4-метоксианилин (139 мг, 0,94 ммоль) и триэтиламин (112 мг, 1 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 мин. В смесь добавляли НАТУ (358 мг, 0,94 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 8 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×20 мм ×5 мкм. Способ: А: H₂O+0,1% TFA В: MeCN 30%-60% В в А). Фракции продукта собирали и органический растворитель выпаривали. Водный слой нейтрализовали насыщенным водным NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с образованием соединения 114 (135 мг). Способ А; Rt: 5,60 мин, масса/заряд: 367,2 (M+H)⁺, точная масса: 366,1.



Соединение 115

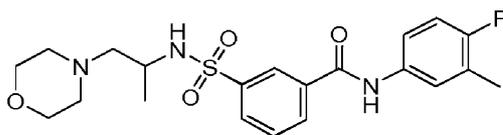
Получали подобно тому, как описано для соединения 127, с использованием 4-фтор-2,3-диметиланилина вместо 4-фтор-3-(фторметил)анилина. Способ А; Rt: 4,98 мин, масса/заряд: 393,3 (M+H)⁺, точная масса: 392,1.



Соединение 116

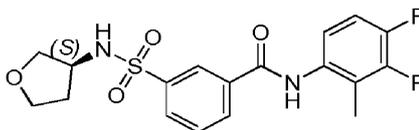
По каплям добавляли 4-фтор-3-метиланилин (9,04 г, 72,2 ммоль) в раствор 3-(хлорсульфонил)бензоилхлорида (19,0 г, 79,47 ммоль) в толуоле (300 мл) при 110°C. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч и обеспечивали охлаждение до 20°C в течение ночи. Осадок фильтровали и повторно кристаллизовали из сухого толуола с получением 3-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]бензолсульфонилхлорида (20 г). По каплям добавляли 3-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]бензолсульфонилхлорид (15 г, 45,77 ммоль) при 0°C в раствор 2-аминопропан-1-ола (3,437 г, 45,77 ммоль) и триэтиламина (6,946 г) в THF (200 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем обеспечивали нагревание до 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 1н. HCl (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 50/50) с получением N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[(2-гидрокси-1-метилэтил)сульфамоил]бензамида (15,6 г). По каплям добавляли диэтилдiazен-1,2-дикарбоксилат (4,91 г, 28,19 ммоль) в раствор N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[(2-гидрокси-1-метилэтил)сульфамоил]бензамида (7,8 г, 21,29 ммоль) и PPh₃ (6,14 г, 23,41 ммоль) в THF (500 мл) при -70°C в аргоне. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем обеспечивали нагревание до 20°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью 1н. HCl (300 мл). Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (4×400 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 60/40) с получением N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-(2-метилазиридин-1-ил)сульфонилбензамида (6,5 г). Смесь N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-(2-метилазиридин-1-ил)сульфонилбензамида (300 мг, 0,861 ммоль) и 1-метилпиперазина (862 мг, 8,61 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) нагревали микроволновым излучением при 150°C в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли *in vacuo*. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 1/100). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Luna 150×30 мм ×5 мкм, подвижная фаза: CH₃CN в воде (0,1% NH₄HCO₃) от 44 до 74%). Чистые фракции собирали, концентрировали *in vacuo* и остаточный водный раствор лиофилизиро-

вали досуха с получением соединения 116 (250 мг). Способ А; Rt: 4,26 мин, масса/заряд: 449,4 (M+H)⁺, точная масса: 448,2.



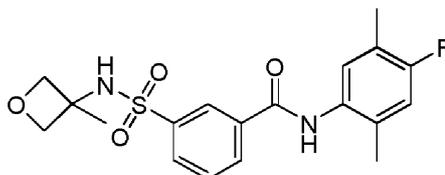
Соединение 117

Получали подобно тому, как описано для соединения 116, с использованием морфолина вместо 1-метилпиперазина. Способ А; Rt: 4,45 мин, масса/заряд: 436,3 (M+H)⁺, точная масса: 435,2.



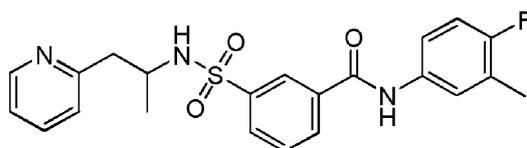
Соединение 118

В перемешиваемый раствор 3,4-дифтор-2-метиланилина (369 мг, 2,6 ммоль), 3-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (700 мг, 2,58 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,35 мл, 7,74 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Рубгор (132705-51-2, 1,82 г, 3,9 ммоль) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при 18°C. Смесь концентрировали *in vacuo*, добавляли этилацетат (15 мл) и органический слой промывали с помощью 1н. HCl (15 мл) и насыщенного водного NaHCO₃ (15 мл). После сушки над Na₂SO₄ и концентрации *in vacuo* неочищенный остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой (элюент: CH₃CN в H₂O (0,05% NH₃·H₂O) от 37 до 37%, об./об.). Чистые фракции собирали, а летучие вещества удаляли *in vacuo*. Водный слой лиофилизировали досуха с получением соединения 118 (238 мг). Способ D; Rt: 5,01 мин, масса/заряд: 396,9 (M+H)⁺, точная масса: 396,1.



Соединение 119

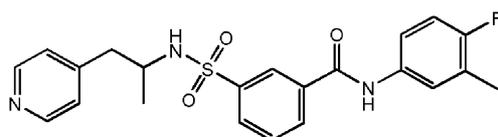
Получали подобно тому, как описано для соединения 127, с использованием 4-фтор-2,5-диметиланилина вместо 4-фтор-3-(фторметил)анилина и DIPEA вместо NEt₃. Способ А; Rt: 5,27 мин, масса/заряд: 393,3 (M+H)⁺, точная масса: 392,1.



Соединение 120

Смесь 1-(2-пиридил)пропан-2-амина (207,8 мг, 1,53 ммоль) и DIPEA (0,532 мл, 3,05 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл). Порциями добавляли 3-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]бензолсульфонилхлорид (500 мг, 1,53 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь промывали с помощью насыщенной лимонной кислоты (10 мл), насыщенного водного NaHCO₃ (10 мл), солевого раствора и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент элюента: петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 1/100). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученное твердое вещество суспендировали в воде (10 мл) и ацетонитриле (10 мл) и раствор лиофилизировали досуха с получением соединения 120 (550 мг). Способ В; Rt: 3,36 мин, масса/заряд: 428,3 (M+H)⁺, точная масса: 427,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,95 (д, J=6,5 Гц, 3H) 2,26 (д, J=1,5 Гц, 3H) 2,69 (дд, J=13,6, 7,3 Гц, 1H) 2,80 (дд, J=13,6, 7,0 Гц, 1H) 3,64-3,74 (м, 1H) 7,08-7,19 (м, 3H) 7,55-7,64 (м, 2H) 7,64-7,71 (м, 2H) 7,84-7,89 (м, 1H) 7,89-7,95 (м, 1H) 8,12-8,17 (м, 1H) 8,25 (т, J=1,5 Гц, 1H) 8,32-8,36 (м, 1H) 10,45 (с, 1H).

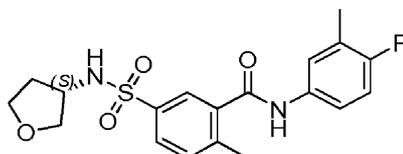
Соединение 224



Соединение 224 получали подобно тому, как описано для соединения 223, с использованием 1-(4-пиридил)пропан-2-амина вместо 1-(2-пиридил)пропан-2-амина. Соединение 224 очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонка: Luna 150×30 мм ×4 мкм, подвижная фаза: CH₃CN в воде (0,05% NH₄HCO₃) от 40 до 70%). Способ А; Rt: 4,6 мин, масса/заряд: 428,3 (M+H)⁺, точная масса: 427,1.

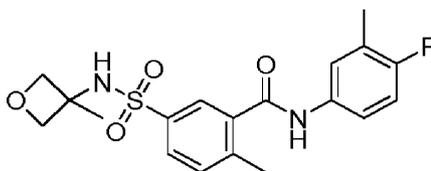
Синтез 5-хлорсульфонил-2-метилбензоилхлорида и 3-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-4-метилбензолсульфонилхлорида.

5-(Хлорсульфонил)-2-метилбензойную кислоту (10 г, 42,61 ммоль) растворяли в дихлорметане (200 мл). Добавляли N,N-диметилформамид (166 мкл, 2,13 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Оксалилхлорид (18,3 мл, 213 ммоль) добавляли четырьмя порциями в течение 1 ч. Полученную в результате смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Смесь концентрировали *in vacuo* и дважды выпаривали вместе с толуолом (2×100 мл) с получением 5-хлорсульфонил-2-метилбензоилхлорида в виде желтого масла, которое использовали как есть. 5-Хлорсульфонил-2-метилбензоилхлорид (10,7 г, 42,3 ммоль) растворяли в толуоле (220 мл) и нагревали его с обратным холодильником и перемешивали в медленном потоке азота. По каплям добавляли 4-фтор-3-метиланилин (4,76 г, 38,1 ммоль) в толуоле (80 мл) с использованием шприцевого насоса (0,8 мл/мин). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин, при этом продолжали нагревание. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры. Получали осадок и собирали на стеклянном фильтре. Полученное твердое вещество сушили *in vacuo* при 55°C с получением 3-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-4-метилбензолсульфонилхлорида (10,4 г) в виде твердого вещества, который использовали как есть на следующем этапе.



Соединение 121

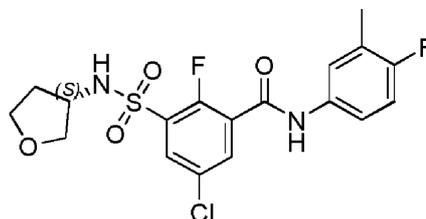
Раствор (S)-3-аминотетрагидрофурантозилата (0,76 г, 2,93 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,26 мл, 7,31 ммоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли в раствор 3-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-4-метилбензолсульфонилхлорида (1 г, 2,93 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь гасили с использованием HCl (водн./14,6 мл, 14,6 ммоль). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc-гептан 0:100-100:0). Желаемые фракции концентрировали *in vacuo* и сушили *in vacuo* при 55°C с получением соединения 121 в виде ярко-белого твердого вещества. Способ F; Rt: 0,09 мин, масса/заряд: 393,2 (M+H)⁺, точная масса: 392,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,58-1,69 (м, 1H), 1,85-1,98 (м, 1H), 2,24 (д, J=1,3 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,38 (дд, J=8,8, 4,4 Гц, 1H), 3,53-3,65 (м, 2H), 3,66-3,76 (м, 2H), 7,13 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,46-7,59 (м, 2H), 7,66 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,75-7,87 (м, 2H), 7,96 (уш.с, 1H), 10,46 (с, 1H).



Соединение 122

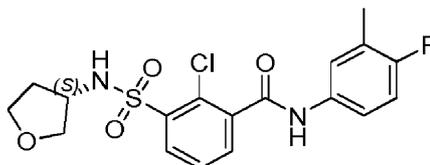
Раствор 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорида (0,4 г, 3,22 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,26 мл, 7,31 ммоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли в раствор 3-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-4-метилбензолсульфонилхлорида (1 г, 2,93 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь гасили с использованием HCl (водн./14,63 мл, 14,63 ммоль). Слои разделяли и водный слой экстрагировали при помощи дихлорметана (2×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и очищали с использованием колоночной хроматографии (градиент элюирования: EtOAc-гептан 0:100-100:0). Желаемые фрак-

ции концентрировали *in vacuo* и сушили в вакуумной печи при 55°C с получением соединения 122 в виде ярко-белого твердого вещества. Способ F; Rt: 0,90 мин, масса/заряд: 410,2 (M+NH₄)⁺, точная масса: 392,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,43 (с, 3H), 2,19-2,29 (м, 3H), 2,44 (с, 3H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,56 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,13 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,42-7,57 (м, 2H), 7,59-7,71 (м, 1H), 7,74-7,90 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 10,46 (с, 1H).



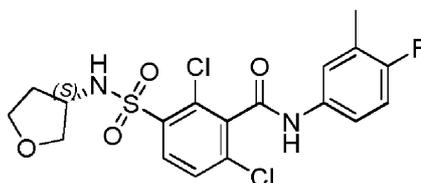
Соединение 123

Соединение 123 получали подобно тому, как описано для соединения 121, исходя из 5-хлор-3-хлорсульфонил-2-фторбензойной кислоты (коммерчески доступной от Enamine EN300-35191) через 5-хлор-3-хлорсульфонил-2-фторбензоилхлорид. (¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,23 (дд, J=5,4, 2,8 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=5,5, 2,6 Гц, 1H)). После колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc-гептан 10:90-100:0) соединение 123 кристаллизовали путем добавления H₂O в горячий iPrOH раствор соединения 123 с получением соединения 123 в виде белого твердого вещества (3153 мг). Способ G; Rt: 1,81 мин, масса/заряд: 431,0 (M+H)⁺, точная масса: 430,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,65-1,79 (м, 1H), 1,93-2,06 (м, 1H), 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,44 (дд, J=9,0, 4,4 Гц, 1H), 3,62 (тд, J=8,0, 5,9 Гц, 1H), 3,69 (дд, J=8,9, 6,3 Гц, 1H), 3,71-3,79 (м, 1H), 3,84-3,98 (м, 1H), 7,15 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,45-7,55 (м, 1H), 7,61 (дд, J=6,9, 2,3 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=5,2, 2,8 Гц, 1H), 8,57 (д, J=6,8 Гц, 1H), 10,68 (с, 1H).



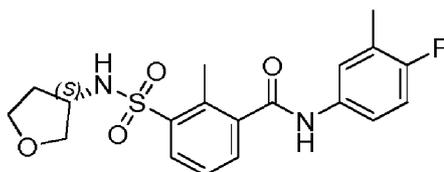
Соединение 124

Соединение 125 (167 мг, 0,371 ммоль) и Pd/C (25 мг) перемешивали в метаноле (19 мл) в атмосфере водорода в течение 80 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Diacel AD 30×250 мм), подвижная фаза: CO₂, MeOH с 0,2% iPrNH₂, желаемые фракции собирали, выпаривали, растворяли в MeOH и снова выпаривали с получением соединения 124 (67 мг). Способ G; Rt: 1,61 мин, масса/заряд: 430,0 (M+NH₄)⁺, точная масса: 412,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,68-1,83 (м, 1H), 1,89-2,03 (м, 1H), 2,24 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,45 (дд, J=8,9, 4,7 Гц, 1H), 3,56-3,69 (м, 2H), 6 3,70-3,86 (м, 2H), 7,14 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,45-7,55 (м, 1H), 7,60-7,69 (м, 2H), 7,82 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 10,62 (с, 1H).



Соединение 125

Соединение 125 получали подобно тому, как описано для соединения 126, исходя из 2,6-дихлор-3-хлорсульфонилбензойной кислоты вместо 3-хлорсульфонил-2-метилбензойной кислоты. Способ G; Rt: 1,77 мин, масса/заряд: 464,0 (M+NH₄)⁺, точная масса: 446,0. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,75-1,86 (м, 1H), 2,04-2,16 (м, 1H), 2,30 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,57-3,65 (м, 1H), 3,66-3,76 (м, 2H), 3,82-3,95 (м, 2H), 5,45 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,01 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,30-7,38 (м, 1H), 7,47-7,56 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,6 Гц, 1H).



Соединение 126

3-Хлорсульфонил-2-метилбензойную кислоту (коммерчески доступную от Enamine EN300-109516; 508,4 мг, 2,17 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл). Добавляли DMF (1 каплю) и оксалилхлорид (1375 мг, 10,83 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч в инертной атмосфере. Реакционную смесь концентрировали с получением 3-хлорсульфонил-2-метилбензоилхлорида в виде желтого масла (554 мг), которое использовали как есть на следующем этапе. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 2,92-3,01 (м, 3H), 7,60 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,27-8,41 (м, 2H). По каплям добавляли 4-фтор-3-метиланилин (227 мг, 1,98 ммоль), растворенный в дихлорметане (10 мл), за 5 мин к раствору 3-хлорсульфонил-2-метилбензоилхлорида (550 мг, 2,17 ммоль) в толуоле (50 мл) при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин, а затем охлаждали на ледяной бане. Добавляли раствор (S)-3-аминотетрагидрофурантозилата (564 мг, 2,17 ммоль) и DIPEA (0,85 мл, 4,94 ммоль), растворенный в дихлорметане (10 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученную в результате смесь промывали с помощью HCl (2×100 мл/1М воды.), воды (2×100 мл) и NaHCO₃ (2×100 мл/насыщ. водн). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂-MeOH 100:0-90:10) и повторно очищали с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали и сушили в течение ночи *in vacuo* при 50°C с получением соединения 126 в виде бесцветного масла (16,6 мг). Способ G; Rt: 1,65 мин, масса/заряд: 393,1 (M+H)⁺, точная масса: 392,1. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,73-1,87 (м, 1H), 2,06-2,20 (м, 1H), 2,30 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,54-3,63 (м, 1H), 3,65-3,78 (м, 2H), 3,83-3,97 (м, 2H), 4,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,01 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,31-7,44 (м, 2H), 7,51 (дд, J=6,7, 2,5 Гц, 1H), 7,58-7,69 (м, 2H), 8,06 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H).

Процедура S1. Раствор 3-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]бензолсульфонилхлорида (0,50 г, 1,52 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли в колбу, содержащую амин (1,1 экв.). Добавляли DIPEA (657 мкл, 3,81 ммоль, 2,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Далее к реакционной смеси добавляли 1М HCl (5 мл).

Процедура S2. Пробирку загружали 3-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]бензолсульфонилхлоридом (250 мг, 0,76 ммоль) и добавляли амин (1,1 экв.) и CH₂Cl₂ (5 мл). Раствор перемешивали, добавляли DIPEA (329 мкл, 1,9 ммоль, 2,5 экв.), а затем смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли HCl (1М водн./5 мл) и смесь перемешивали еще 5 мин.

Процедура S3. В раствор 3-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]бензолсульфонилхлорида (0,50 г, 1,52 ммоль, 1 экв.) и DIPEA (657 мкл, 3,81 ммоль, 2,5 экв.) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли амин (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Далее к реакционной смеси добавляли 1М HCl (5 мл).

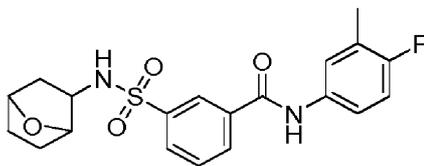
Процедура S4. 3-[(4-Фтор-3-метилфенил)карбамоил]бензолсульфонилхлорид (250 мг, 0,76 ммоль) и DIPEA (329 мкл, 1,9 ммоль, 2,5 экв.), растворенный в CH₂Cl₂ (5 мл), добавляли в пробирку, содержащую амин (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Добавляли 1М HCl (5 мл).

Обработка W1. Получали осадок. Осадок отфильтровывали, промывали диизопропиловым эфиром и сушили в вакуумной печи при 55°C.

Обработка W2. Органический слой отделяли и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента гептан - EtOAc в качестве элюента.

Обработка W3. Слои разделяли и органический слой загружали в колонку с силикагелем для очистки (с градиентом элюирования: CH₂Cl₂-метанол 100:0-97:3).

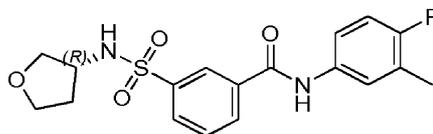
Обработка W4. Органический слой отделяли и загружали в колонку с силикагелем. Смесь очищали с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc.



Соединение 128

Синтез согласно процедуре S4 с 7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-амином в качестве амина, обработка W4. Способ F; Rt: 0,94 мин, масса/заряд: 422,1 (M+NH₄)⁺, точная масса: 404,1. ¹H ЯМР (400 МГц,

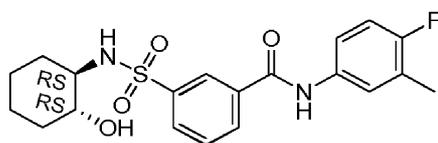
ДМСО- d_6) δ м.д. 1,22-1,48 (м, 5H), 1,68 (дд, $J=12,5, 7,9$ Гц, 1H), 2,25 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,25-3,29 (м, 1H), 4,14 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,44 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,54-7,63 (м, 1H), 7,68 (дд, $J=7,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,74-7,80 (м, 1H), 7,86 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,98-8,03 (м, 1H), 8,20 (дт, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 8,35 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 10,46 (с, 1H).



Соединение 129

Синтез согласно процедуре S3 с R-(+)-3-аминотетрагидрофурантолуол-4-сульфонатом в качестве амина, обработка W2.

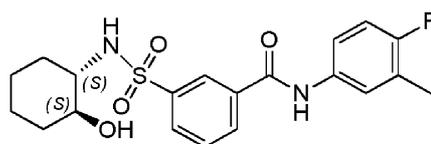
Способ F; Rt: 0,89 мин, масса/заряд: 396,1 ($M+NH_4^+$), точная масса: 378,1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) м.д. 1,56-1,65 (м, 1H), 1,85-1,94 (м, 1H), 2,25 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,36 (дд, $J=9,0, 4,4$ Гц, 1H), 3,52-3,65 (м, 2H), 3,65-3,73 (м, 1H), 3,73-3,79 (м, 1H), 7,14 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,56-7,62 (м, 1H), 7,67 (дд, $J=7,0, 2,3$ Гц, 1H), 7,78 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,99-8,05 (м, 1H), 8,08 (уш.с, 1H), 8,20-8,23(м, 1H), 8,37 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 10,47 (с, 1H), $[\alpha]_{20}^D = +5,8$ (с 0,61 вес./об. %, MeOH).



Соединение 130

Способ F; Rt: 0,95 мин, масса/заряд: 424,2 ($M+NH_4^+$), точная масса: 406,1.

Синтез согласно процедуре S3 с рацемическим транс-2-аминоциклогексанола гидрохлоридом в качестве амина, обработка W2.

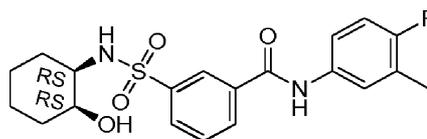


Соединение 131

Синтез согласно процедуре S3 с (1S,2S)-транс-2-аминоциклогексанола гидрохлоридом в качестве амина, обработка W2.

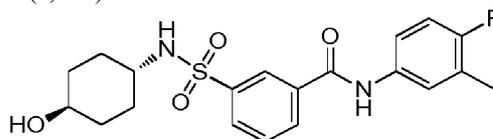
Способ F; Rt: 0,95 мин, масса/заряд: 424,2 ($M+NH_4^+$), точная масса: 406,1.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1,01-1,23 (м, 4H), 1,41-1,58 (м, 2H), 1,59-1,70 (м, 1H), 1,71-1,83 (м, 1H), 2,25 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 2,77-2,90 (м, 1H), 3,15-3,27 (м, 1H), 4,50 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,54-7,64 (м, 2H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,72 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 10,43 (с, 1H).



Соединение 132

Синтез согласно процедуре S3 с рацемическим цис-2-аминоциклогексанола гидрохлоридом в качестве амина, обработка W2. Способ F; Rt: 0,96 мин, масса/заряд: 424,1 ($M+NH_4^+$), точная масса: 406,1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1,01-1,26 (м, 4H), 1,26-1,36 (м, 1H), 1,38-1,62 (м, 3H), 2,25 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,03-3,14 (м, 1H), 3,57 (уш.с, 1H), 4,52 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,56-7,62 (м, 1H), 7,68 (дд, $J=7,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,05 (дт, $J=8,1, 1,2$ Гц, 1H), 8,14-8,19 (м, 1H), 8,39 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 10,43 (с, 1H).

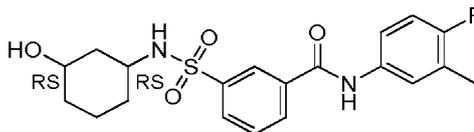


Соединение 133

Синтез согласно процедуре S3 с транс-4-аминоциклогексанола гидрохлоридом в качестве амина, обработка W2.

Способ F; Rt: 0,84 мин, масса/заряд: 424,2 ($M+NH_4^+$), точная масса: 406,1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1,01-1,31 (м, 4H), 1,57 (д, $J=10,3$ Гц, 2H), 1,69 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 2,25 (д, $J=1,8$ Гц, 3H),

2,84-3,01 (м, 1H), 3,22-3,29 (м, 1H), 4,46 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,53-7,64 (м, 1H), 7,68 (дд, $J=7,0, 2,2$ Гц, 1H), 7,72-7,79 (м, 2H), 7,95-8,04 (м, 1H), 8,18 (дт, $J=7,7, 1,3$ Гц, 1H), 8,36 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 10,46 (с, 1H).

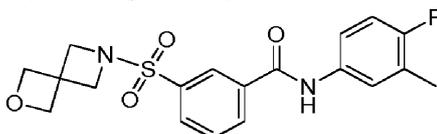


Соединение 134

Способ F; Rt: 0,89 мин, масса/заряд: 424,2 ($M+NH_4$)⁺, точная масса: 406,1.

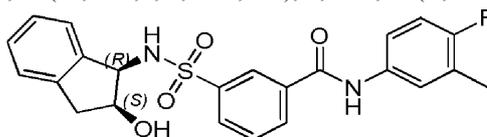
Синтез согласно процедуре S3 с 3-аминоциклогексанолом в качестве амина, обработка W2. Соединение 134 разделяли на изомеры препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Daicel IC 20×250 мм), подвижная фаза: CO₂, iPrOH с 0,4% iPrNH₂, желаемые фракции собирали, выпаривали, растворяли в MeOH и снова выпаривали с получением 134a, 134b, 134c, 134d. Колонки SFC: ID-H 250 мм × 4,6 мм; поток: 3 мл/мин подвижная фаза: 2 5% iPrOH (содержащий 0,2% iPrNH₂) с удержанием 18,0 мин. Температура: 30°C; Rt: 134a (10,0 мин), 134b (11,1 мин), 134c (13,6 мин), 134d (14,7 мин). Цис: энантимеры 134a и 134b N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[[[(1R,3C)-3-гидроксициклогексил]сульфамойл]бензамида или N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[[[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]сульфамойл]бензамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,84-1,14 (м, 4H), 1,48-1,60 (м, 2H), 1,60-1,72 (м, 1H), 1,72-1,82 (м, 1H), 2,26 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 2,93-3,07 (м, 1H), 3,20-3,30 (м, 1H), 4,58 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,55-7,64 (м, 1H), 7,69 (дд, $J=7,0, 2,2$ Гц, 1H), 7,76 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,83 (уш.с, 1H), 7,96-8,06 (м, 1H), 8,13-8,24 (м, 1H), 8,38 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 10,47 (с, 1H).

Транс-энантимеры 134c и 134d N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[[[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]сульфамойл]бензамида или N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[[[(1S,3C)-3-гидроксициклогексил]сульфамойл]бензамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,08-1,20 (м, 1H), 1,25-1,42 (м, 4H), 1,42-1,58 (м, 3H), 2,25 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,36-3,45 (м, 1H), 3,71-3,89 (м, 1H), 4,38 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,51 (уш.с, 1H), 7,56-7,63 (м, 1H), 7,69 (дд, $J=7,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,73-7,78 (м, 1H), 7,97-8,05 (м, 1H), 8,19 (дт, $J=7,9, 1,2$ Гц, 1H), 8,37 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 10,47 (уш.с, 1H).



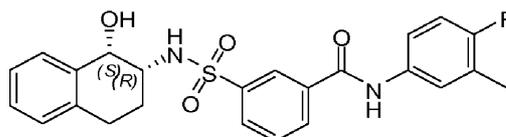
Соединение 135

Синтез согласно процедуре S3 с 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаном в качестве амина, обработка W2. Способ F; Rt: 0,91 мин, масса/заряд: 389,1 (M-H)⁻, точная масса: 390,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,26 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,95 (с, 4H), 4,44 (с, 4H), 7,15 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,57-7,65 (м, 1H), 7,68 (дд, $J=7,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,85 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,01 (дт, $J=8,0, 1,3$ Гц, 1H), 8,28-8,38 (м, 2H), 10,51 (с, 1H).



Соединение 136

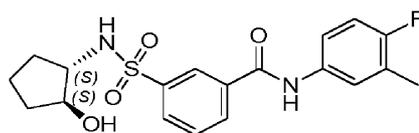
Синтез согласно процедуре S1 с (1R,2C)-(+)-цис-1-аминоиндан-2-олом в качестве амина, обработка W1. Способ G; Rt: 1,79 мин, масса/заряд: 439,0 (M-H)⁻, точная масса: 440,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,25 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 2,72 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 2,93 (дд, $J=16,1, 4,6$ Гц, 1H), 4,15 (кв.д, $J=4,7, 1,8$ Гц, 1H), 4,69 (дд, $J=8,7, 4,7$ Гц, 1H), 4,96 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,04-7,10 (м, 1H), 7,10-7,21 (м, 3H), 7,55-7,64 (м, 1H), 7,68 (дд, $J=7,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,77 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,15 (дт, $J=8,1, 1,2$ Гц, 1H), 8,21 (дд, $J=7,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,48 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 10,44 (с, 1H).



Соединение 137

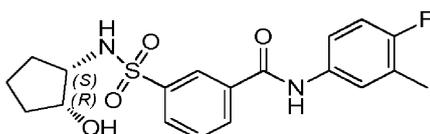
Синтез согласно процедуре S4 с (1S,2R)-2-аминотетралин-1-ола гидрохлоридом в качестве амина, обработка W4. Способ F; Rt: 1,03 мин, масса/заряд: 472,2 ($M+NH_4$)⁺, точная масса: 454,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,35-1,46 (м, 1H), 1,96 (кв.д, $J=11,8, 6,2$ Гц, 1H), 2,25 (д, $J=1,5$ Гц, 3H), 2,62 (дд, $J=17,2, 10,9, 6,3$ Гц, 1H), 2,70-2,82 (м, 1H), 3,34-3,45 (м, 1H), 4,39 (уш.с, 1H), 5,29 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,09-7,24 (м, 4H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,62-7,70 (м, 2H), 7,75 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,06-8,13 (м,

1H), 8,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,43 (т, J=1,5 Гц, 1H), 10,44 (с, 1H), $[\alpha]_D^{20}$: +66° (с 0,55% вес./об., DMF). DSC (от 30 до 300°C при 10°C/мин): 170°C.



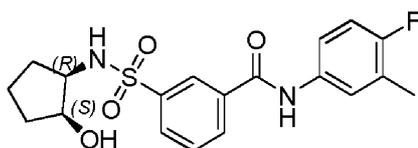
Соединение 138

Синтез согласно процедуре S1 с транс-(1S,2C)-2-аминоциклопентанола гидрохлоридом в качестве амина, обработка W1. Способ F; Rt: 0,88 мин, масса/заряд: 410,4 (M+NH₄)⁺, точная масса: 392,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,16-1,29 (м, 1H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,50 (кв., J=7,4 Гц, 2H), 1,61-1,78 (м, 2H), 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,16-3,26 (м, 1H), 3,74-3,82 (м, 1H), 4,67 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,65-7,72 (м, 2H), 7,75 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,98-8,04 (м, 1H), 8,18 (дт, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 8,36 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,45 (с, 1H).



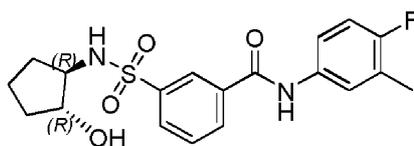
Соединение 139

Синтез согласно процедуре S1 с цис-(1R,2C)-2-аминоциклопентанола гидрохлоридом в качестве амина, обработка W1. Способ F; Rt: 0,92 мин, масса/заряд: 410,1 (M+NH₄)⁺, точная масса: 392,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,25-1,51 (м, 4H), 1,51-1,67 (м, 2H), 2,25 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,21-3,28 (м, 1H), 3,72-3,79 (м, 1H), 4,63 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,68 (дд, J=7,3, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,06 (дт, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,40 (т, J=1,5 Гц, 1H), 10,43 (с, 1H).



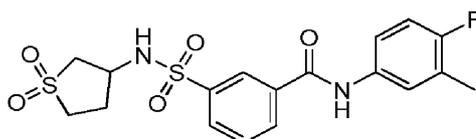
Соединение 172

Синтез согласно процедуре S2 с цис-(1S,2R)-2-аминоциклопентанола гидрохлоридом в качестве амина. Образовавшийся осадок собирали на стеклянном фильтре и промывали CH₂Cl₂ (2×5 мл). Затем осадок очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc-гептан 0:100-100:0). Сушили in vacuo при 55°C с получением соединения 172 в виде ярко-белого порошка. Способ G; Rt: 1,65 мин, масса/заряд: 392,9 (M+H)⁺, точная масса: 392,1. DSC (от 30 до 300°C при 10°C/мин): 145°C.



Соединение 173

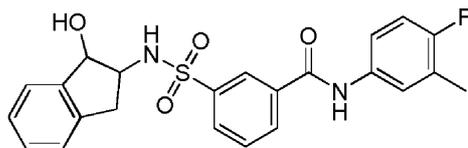
Синтез согласно процедуре S4 (время реакции = 20 ч вместо 3 часов) с транс-(1R,2R)-2-аминоциклопентанолом в качестве амина, обработка W4. Способ F; Rt: 0,87 мин, масса/заряд: 410,1 (M+NH₄)⁺, точная масса: 392,1.



Соединение 140

Синтез согласно процедуре S1 с 1,1-диоксолиан-3-амина гидрохлоридом в качестве амина, обработка W1. Способ F; Rt: 0,85 мин, масса/заряд: 444,2 (M+NH₄)⁺, точная масса: 426,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,90-2,04 (м, 1H), 2,16-2,24 (м, 1H), 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,81 (дд, J=13,4, 7,0 Гц, 1H), 3,08 (ддд, J=13,1, 9,1, 7,5 Гц, 1H), 3,15-3,26 (м, 2H), 3,94-4,06 (м, 1H), 7,15 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,68 (дд, J=7,2, 2,3 Гц, 1H), 7,79 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,01-8,07 (м, 1H), 8,23 (дт, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 8,38

(т, J=1,7 Гц, 1H), 8,40 (уш.с, 1H), 10,48 (с, 1H).



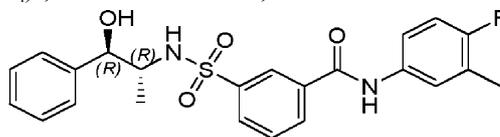
Соединение 141

Синтез согласно процедуре S4 с 2-аминоиндан-1-ола гидрохлоридом в качестве амина, обработка W4. Способ F; Rt: 0,98 и 1,01 мин, масса/заряд: 458,1 (M+NH₄)⁺, точная масса: 440,1. Соединение 141 разделяли на изомеры препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralcel Diacel OD 20×250 мм), подвижная фаза: CO₂, MeOH с 0,2% iPrNH₂), желаемые фракции собирали, выпаривали, растворяли в MeOH и снова выпаривали. SFC, колонка: OD-H (Diacel) 250 мм × 4,6 мм.

Поток: 5 мл/мин, подвижная фаза: 30% MeOH (содержащий 0,2% iPrNH₂) с удержанием 4,00 мин, до 50% за 1 мин и с удержанием 2,00 мин при 50%, Температура: 40°C. Rt: 141a (1,8 мин), 141b (2,1 мин), 141c (2,5 мин), 141d (2,7 мин).

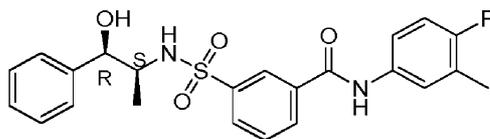
141a, 141c: N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[[1(1S,2S)-1-гидроксииндан-2-ил]сульфамойл]бензамид или N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[[1(1R,2R)-1-гидроксииндан-2-ил]сульфамойл]бензамид. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,25 (д, J=1,5 Гц, 3H), 2,43-2,55 (м, 1H), 2,83 (дд, J=15,7, 7,8 Гц, 1H), 3,59-3,70 (м, 1H), 4,83 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,58 (уш.с, 1H), 7,03-7,27 (м, 5H), 7,56-7,65 (м, 1H), 7,68 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,05-8,11 (м, 1H), 8,16 (уш.с, 1H), 8,22 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,43 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,47 (уш.с, 1H) Способ F; Rt: 0,98 масса/заряд: 458,3 (M+NH₄)⁺, точная масса: 440,1.

141b, 141d: N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[[1(1R,2C)-1-гидроксииндан-2-ил]сульфамойл]бензамид или N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[[1(1S,2R)-1-гидроксииндан-2-ил]сульфамойл]бензамид. ¹H ЯМР (600 МГц, ацетон-d₆, -14°C) δ м.д. 2,25 (д, J=1,9 Гц, 3H), 2,80-2,90 (м, 2H), 3,94-3,99 (м, 1H), 4,72 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,87 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,08 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,14-7,19 (м, 2H), 7,21 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,74 (дт, J=6,8, 3,1 Гц, 1H), 7,79 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,19 (ддд, J=7,8, 1,8, 1,1 Гц, 1H), 8,27 (ддт, J=7,8, 1,8, 0,9, 0,9 Гц, 1H), 8,54 (кв., J=1,6 Гц, 1H), 10,09 (с, 1H). Способ F; Rt: 1,00 масса/заряд: 458,2 (M+NH₄)⁺, точная масса: 440,1.



Соединение 142

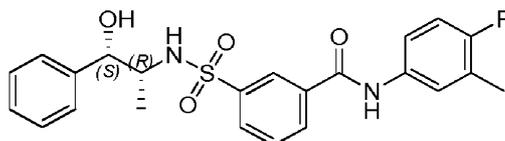
Синтез согласно процедуре S4 с (1R,2R)-2-амино-1-фенилпропан-1-олом в качестве амина, обработка W4. Способ F; Rt: 1,00 мин, масса/заряд: 460,1 (M+NH₄)⁺, точная масса: 442,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,76 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,25 (д, J=1,3 Гц, 3H), 3,37-3,46 (м, 1H), 4,56 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,41 (уш.с, 1H), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,18-7,23 (м, 1H), 7,23-7,32 (м, 4H), 7,49 (уш.с, 1H), 7,56-7,64 (м, 1H), 7,64-7,72 (м, 2H), 7,88-7,96 (м, 1H), 8,15 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,31 (т, J=1,5 Гц, 1H), 10,42 (с, 1H).



Соединение 143

Синтез согласно процедуре S1 с (1R, 2C)-(-)-норэфедрином в качестве амина, обработка W1.

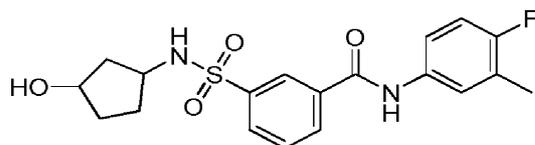
Способ F; Rt: 1,01 мин, масса/заряд: 460,1 (M+NH₄)⁺, точная масса: 442,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,79 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,33-3,37 (м, 1H), 4,48 (т, J=4,6 Гц, 1H), 5,42 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,10-7,27 (м, 6H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,64-7,71 (м, 2H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,91 (дт, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 8,12-8,18 (м, 1H), 8,30 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,42 (с, 1H).



Соединение 144

Синтез согласно процедуре S1 с (1S, 2R)-(+)-норэфедрином в качестве амина, обработка W1. Способ F; Rt: 1,01 мин, масса/заряд: 460,2 (M+NH₄)⁺, точная масса: 442,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ

м.д. 0,79 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,32-3,38 (м, 1H), 4,48 (т, J=4,6 Гц, 1H), 5,42 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,10-7,27 (м, 6H), 7,56-7,63 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 2H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,89-7,94 (м, 1H), 8,15 (дт, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 8,30 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,42 (с, 1H).



Соединение 145

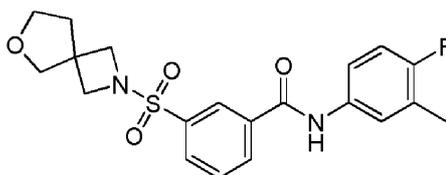
После завершения синтеза согласно процедуре S4 с 3-аминоциклопентанолом в качестве амина реакционную смесь непосредственно загружали в колонку с силикагелем для очистки с использованием градиента гептан-EtOAc с получением соединения 145 как 83 (145a, 145b): 17 (145c, 145d) смеси диастереомеров. Способ F; Rt: 0,82 и 0,86 мин, масса/заряд: 410,2 (M+NH₄)⁺, точная масса: 392,1. Соединение 145 разделяли на изомеры препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Diacel AD 30×250 мм), подвижная фаза: CO₂, MeOH с 0,4% iPrNH₂), желаемые фракции собирали, выпаривали, растворяли в MeOH, снова выпаривали с получением соединения 145a (238 мг) и 145b (236 мг) и смеси соединений 145c и 145d. Затем смесь 145c и 145d очищали препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Diacel AD 30×250 мм), подвижная фаза: CO₂, EtOH с 0,4% iPrNH₂), желаемые фракции собирали, выпаривали, растворяли в MeOH и снова выпаривали с получением 145c (29 мг) и 145d (27 мг). 145a и 145b: N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[(1R,3C)-3-гидроксициклопентил]сульфамоил]бензамид или N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]сульфамоил]бензамид.

Способ F; Rt: 0,85 мин, масса/заряд: 410,2 (M+NH₄)⁺, точная масса: 392,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,21 (ддд, J=13,3, 7,8, 6,1 Гц, 1H), 1,36-1,64 (м, 4H), 1,84-1,95 (м, 1H), 2,25 (д, J=1,1 Гц, 3H), 3,37-3,47 (м, 1H), 3,85-3,96 (м, 1H), 4,25-5,00 (1H, уш.с), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,35-7,75 (1H, уш.с), 7,54-7,63 (м, 1H), 7,68 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,75 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 10,46 (уш.с, 1H).

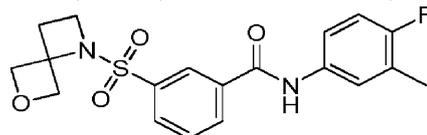
145c и 145d: N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[(1S,3C)-3-гидроксициклопентил]сульфамоил]бензамид или N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[(1R,3R)-3-гидроксициклопентил]сульфамоил]бензамид. Способ F; Rt: 0,82 мин, масса/заряд: 410,2 (M+NH₄)⁺, точная масса: 392,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,17-1,35 (м, 2H), 1,41 (ддд, J=13,4, 8,0, 5,7 Гц, 1H), 1,56 (ддд, J=13,2, 7,3, 2,6 Гц, 1H), 1,69-1,83 (м, 2H), 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,59-3,72 (м, 1H), 3,99-4,09 (м, 1H), 4,43 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,68 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,73-7,84 (м, 2H), 7,96-8,02 (м, 1H), 8,20 (дт, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 8,36 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,48 (уш.с, 1H) 145a: [α]_D²⁰: +5,2° (с 0,56% вес./об., DMF); 145b: [α]_D²⁰: -5,4° (с 0,60% вес./об., DMF); 145c: [α]_D²⁰: -3,5° (с 0,46% вес./об., DMF); 145d: [α]_D²⁰: +2,5° (с 0,44% вес./об., DMF).



Соединение 146

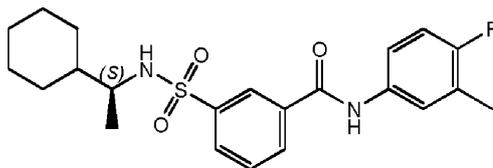
После завершения синтеза согласно процедуре S2 с 6-окса-2-азаспиро[3.4]октаноксалатом в качестве амина реакционную смесь непосредственно загружали в колонку с силикагелем для очистки с использованием градиента гептан - EtOAc с получением соединения 146. Способ F; Rt: 0,93 мин, масса/заряд: 422,3 (M+NH₄)⁺, точная масса: 404,1. ¹ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м.д. 1,81 (т, J=6, 9 Гц, 2H), 2,26 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,46 (с, 2H), 3,57 (т, J=6, 9 Гц, 2H), 3,72-3,80 (м, 4H), 7,15 (т, J=9, 1 Гц, 1H), 7,58-7,64 (м, 1H), 7,69 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,87 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,04 (дт, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 8,32-8,41 (м, 2H), 10,53 (с, 1H).



Соединение 147

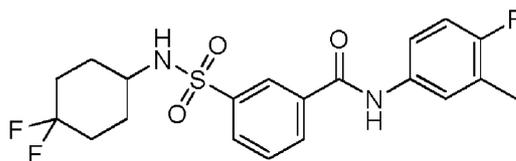
После завершения синтеза согласно процедуре S2 с 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептаном в качестве амина реакционную смесь непосредственно загружали в колонку с силикагелем для очистки с использованием градиента гептан - EtOAc с получением соединения 147. Способ F; Rt: 0,92 мин, масса/заряд: 408,2 (M+NH₄)⁺, точная масса: 390,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,53 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,73 (т, J=7,4 Гц, 2H), 4,53 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,01 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,15 (т, J=9, 1 Гц, 1H), 7,56-7,64 (м, 1H), 7,68 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,82 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,05-8,11 (м, 1H), 8,29 (дт, J=7,8, 1,3 Гц,

1H), 8,40 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,51 (с, 1H).



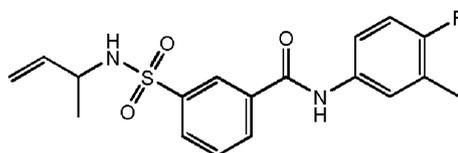
Соединение 148

Синтез согласно процедуре S4 с (S)-(+)-1-циклогексилэтиламином в качестве амина, обработка W4. Способ F; Rt: 1,23 мин, масса/заряд: 436,2 (M+NH₄)⁺, точная масса: 418,2.



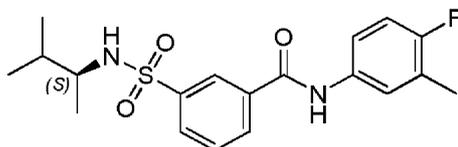
Соединение 149

Синтез согласно процедуре S4 с 4,4-дифторциклогексиламином в качестве амина, обработка W4. Способ F; Rt: 1,06 мин, масса/заряд: 444,5 (M+NH₄)⁺, точная масса: 426,1.



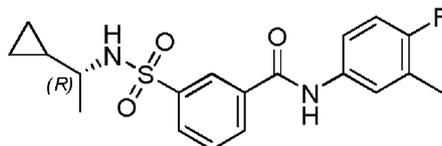
Соединение 150

Синтез согласно процедуре S4 с 3-бутен-2-амина гидрохлоридом в качестве амина, обработка W4. Способ F; Rt: 1,01 мин, масса/заряд: 380,3 (M+NH₄)⁺, точная масса: 362,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,03 (д, J=6, 8 Гц, 3H), 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,74-3,87 (м, 1H), 4,87 (дт, J=10,5, 1,4 Гц, 1H), 5,00 (дт, J=17,3, 1,4 Гц, 1H), 5,61 (ддд, J=17,3, 10,5, 6,1 Гц, 1H), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,68 (дд, J=7,2, 2,3 Гц, 1H), 7,74 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,96-8,01 (м, 1H), 8,18 (дт, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 8,35 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,45 (с, 1H).



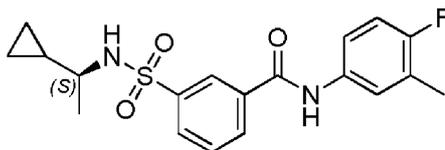
Соединение 151

Синтез согласно процедуре S4 (перемешивали в течение 20 ч вместо 3 ч) с (S)-(+)-2-амино-3-метилбутаном в качестве амина, обработка W4. Способ F; Rt: 1,11 мин, масса/заряд: 396,2 (M+NH₄)⁺, точная масса: 378,1. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0,81 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,95 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,57-1,67 (м, 1H), 2,28 (д, J=1,8, 3H), 3,13-3,28 (м, 1H), 4,85 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,98 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,36-7,46 (м, 1H), 7,49-7,57 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,00 (дт, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 8,12 (дт, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,39 (т, J=1,9 Гц, 1H).



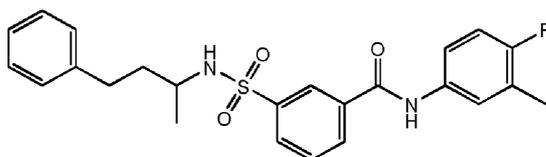
Соединение 152

Синтез согласно процедуре S4 (перемешивали в течение 20 ч вместо 3 ч) с (1R)-1-циклопропилэтиламином в качестве амина, обработка W4. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. -0,05-0,05 (м, 1H), 0,09-0,16 (м, 1H), 0,20-0,36 (м, 1H), 0,38-0,51 (м, 1H), 0,69-0,81 (м, 1H), 1,13 (д, J=6, 6 Гц, 3H), 2,27 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,63-2,85 (м, 1H), 5,10 (д, J=6, 8 Гц, 1H), 6,98 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,37-7,45 (м, 1H), 7,52 (дд, J=6, 6, 2,4 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,98-8,02 (м, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,38 (т, J=1,7 Гц, 1H). Способ F; Rt: 1,07 мин, масса/заряд: 394,2 (M+NH₄)⁺, точная масса: 376,1.



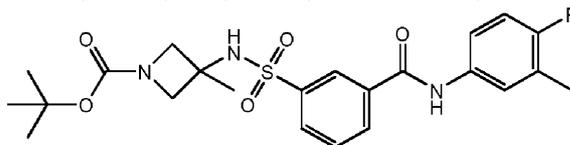
Соединение 174

Синтез согласно процедуре S4 (перемешивали в течение 20 ч вместо 3 ч) с (1R)-1-циклопропилэтиламином в качестве амина, обработка W4. Полученный остаток повторно кристаллизовали из диизопропилового эфира/ацетонитрила. Осадок собирали и сушили *in vacuo* при 55°C с получением соединения 174. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. -0,11 - -0,01 (м, 1H), 0,07-0,23 (м, 2H), 0,29-0,38 (м, 1H), 0,70-0,82 (м, 1H), 0,99 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,21-2,30 (м, 3H), 2,66 (кв., $J=6,8$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,56-7,64 (м, 1H), 7,68 (дд, $J=7,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,75 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,85 (уш.с, 1H), 7,93-8,07 (м, 1H), 8,18 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,37 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 10,46 (уш.с, 1H).



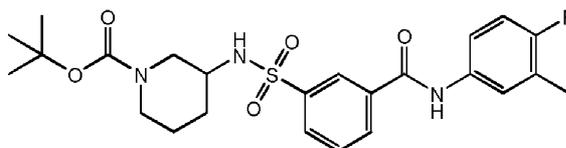
Соединение 153

Синтез согласно процедуре S4 (перемешивали в течение 20 ч вместо 3 ч) с 3-амино-1-фенилбутаном в качестве амина, обработка W4. Способ F; Rt: 1,19 мин, масса/заряд: 458,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, точная масса: 440,2. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 1,06 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,62-1,76 (м, 2H), 2,25 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 2,44-2,64 (м, 2H), 3,30-3,43 (м, 1H), 5,05 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,96 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,00-7,04 (м, 2H), 7,09-7,17 (м, 1H), 7,17-7,25 (м, 2H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,50 (дд, $J=6,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,95 (м, $J=7,8$, 1H), 8,10 (м, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,37 (т, $J=1,5$ Гц, 1H).



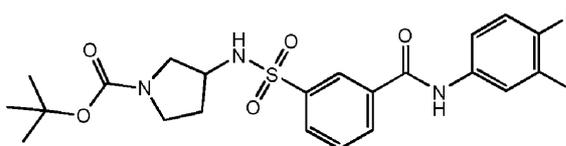
Соединение 154

3-[(4-Фтор-3-метилфенил)карбамоил]бензолсульфонилхлорид (500 мг, 1,53 ммоль) и DIPEA (657 мкл, 3,8 ммоль, 2,5 экв.), растворенный в CH_2Cl_2 (15 мл), добавляли в пробирку, содержащую 3-амино-1-Вос-3-метилазетидин (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. Добавляли 1M HCl (5 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Органический слой отделяли и загружали в колонку с силикагелем. Смесь очищали с использованием градиента элюирования из гептана до EtOAc с получением соединения 154 (721 мг). Способ F; Rt: 1,11 мин, масса/заряд: 478,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, точная масса: 477,2.



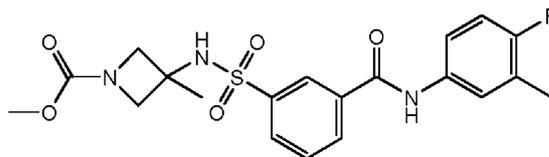
Соединение 155

Получали подобно тому, как описано для соединения 154, с использованием 1-Вос-3-аминопиперидина вместо 3-амино-1-Вос-3-метилазетидина. Способ F; Rt: 1,13 мин, масса/заряд: 492,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, точная масса: 491,2.



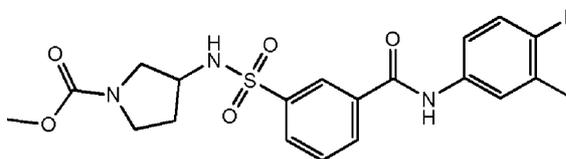
Соединение 156

Получали подобно тому, как описано для соединения 154, с использованием (+/-)-3-амино-1-N-Вос-пирролидина вместо 3-амино-1-Вос-3-метилазетидина. Способ F; Rt: 1,08 мин, масса/заряд: 478,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, точная масса: 477,2. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 1,36 (с, 9H), 1,71-1,92 (м, 1H), 1,92-2,15 (м, 1H), 2,28 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,10-3,24 (м, 1H), 3,24-3,44 (м, 3H), 3,81-3,94 (м, 1H), 5,50-6,00 (м, 1H), 6,98 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,40-7,48 (м, 1H), 7,52-7,71 (м, 2H), 7,93-8,03 (м, 1H), 8,04-8,17 (м, 1H), 8,31 (уш.с, 1H), 8,45-8,88 (м, 1H).



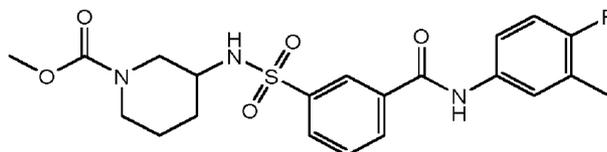
Соединение 157

Соединение 154 (721 мг, 1,51 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и добавляли HCl (6M в $i\text{PrOH}$, 2,5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи и летучие вещества удаляли *in vacuo* с получением N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[(3-метилазетидин-3-ил)сульфамойл]бензамида гидрохлорида в виде белого твердого вещества (0,57 г). К N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[(3-метилазетидин-3-ил)сульфамойл]бензамида гидрохлориду (150 мг) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли DIPEA (263 мкл, 1,5 ммоль) и метилхлорформиат (44 мкл, 0,57 ммоль). Смесь концентрировали в медленном потоке азота при 55°C , пока не оставалось только 2 мл. Этот остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc -гептан 0:10 0-100:0). Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении и полученный продукт сушили в вакуумной печи при 55°C с получением соединения 157 (74,2 мг) в виде ярко-белого порошка. Способ F; Rt: 0,93 мин, масса/заряд: 436,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точная масса: 435,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,36 (с, 3H), 2,25 (д, $J=1,5$ Гц, 3H), 3,52 (с, 3H), 3,56-3,68 (м, 2H), 3,83-3,93 (м, 2H), 7,14 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,57-7,62 (м, 1H), 7,68 (дд, $J=6,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,77 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,01 (м, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,21 (м, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,37 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,48 (уш.с, 1H), 10,49 (с, 1H).



Соединение 158

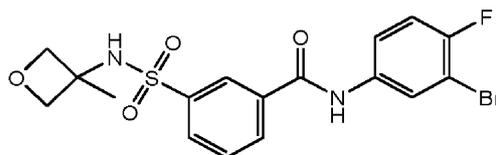
Получали подобно тому, как описано для соединения 157, исходя из соединения 156 вместо соединения 154, через промежуточное соединение N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-(пирролидин-3-илсульфамойл)бензамида гидрохлорид. Способ F; Rt: 0,91 мин, масса/заряд: 436,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точная масса: 435,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,61-1,77 (м, 1H), 1,80-1,98 (м, 1H), 2,25 (д, $J=1,5$ Гц, 3H), 3,00-3,12 (м, 1H), 3,14-3,27 (м, 1H), 3,26-3,39 (м, 2H), 3,50-3,58 (м, 3H), 3,67-3,76 (м, 1H), 7,14 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,57-7,63 (м, 1H), 7,68 (дд, $J=7,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,78 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,97-8,04 (м, 1H), 8,04-8,18 (м, 1H), 8,18-8,25 (м, 1H), 8,37 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 10,48 (с, 1H).



Соединение 159

Получали подобно тому, как описано для соединения 157, исходя из соединения 155 вместо соединения 154, через промежуточное соединение N-(4-фтор-3-метилфенил)-3-(3-пиперидилсульфамойл)бензамида гидрохлорид. Способ F; Rt: 0,96 мин, масса/заряд: 467,1 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, точная масса: 449,1. Рацемическую смесь соединения 159 разделяли препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Daicel IC 20x250 мм), подвижная фаза: CO_2 , MeOH с 0,2% $i\text{PrNH}_2$), желаемые фракции собирали, выпаривали, растворяли в метаноле и снова выпаривали с получением энантиомера 159a и 159b.

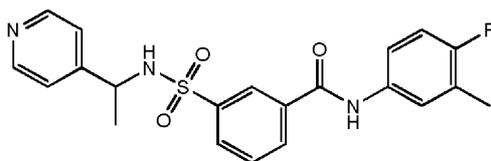
Колонки: ID-H (Daicel) 250 мм x 4,6 мм; поток: 3 мл/мин; подвижная фаза: 20% EtOH (содержащий 0,2% $i\text{PrNH}_2$) с удержанием 15,00 мин; температура: 30°C ; Rt: 9,6 мин (159a), Rt: 11,0 мин (159b).



Соединение 160

Способ B; Rt: 4 мин, масса/заряд: 443,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, точная масса: 442,0.

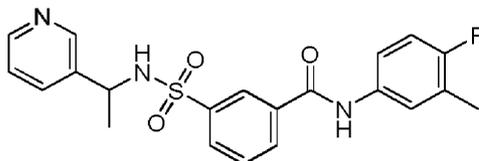
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,41 (с, 3H) 4,14 (д, $J=6,3$ Гц, 2H) 4,56 (д, $J=6,0$ Гц, 2H) 7,42 (т, $J=8,8$ Гц, 1H) 7,74-7,82 (м, 2H) 8,04 (с, 1H) 8,15-8,24 (м, 2H) 8,37 (т, $J=1,5$ Гц, 1H) 8,54 (уш.с, 1H) 10,67 (уш.с, 1H).



Соединение 161

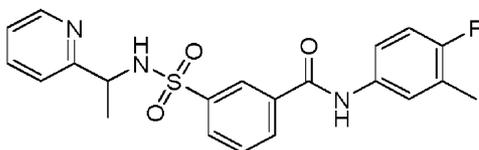
1-Пиридин-4-ил-этиламин (220 мг, 1,8 ммоль) и 3-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]бензолсульфонилхлорид (500 мг, 1,53 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл). Добавляли DIPEA (6,2 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Смесь промывали водой (20 мл) и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли *in vacuo* и полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой (подвижная фаза: CH_3CN в воде (0,1% TFA) от 30 до 60%).

Чистые фракции собирали и нейтрализовали твердым NaHCO_3 . Органический растворитель удаляли *in vacuo* и образованный осадок фильтровали, промывали с помощью H_2O (5 мл) и сушили в высоком вакууме. Полученный остаток суспендировали в воде (5 мл) и водный слой лиофилизировали досуха с получением соединения 161 (410 мг). Способ А; Rt: 4,34 мин, масса/заряд: $414,3 (\text{M}+\text{H})^+$, точная масса: 413,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,23 (д, $J=7,0$ Гц, 3H) 2,26 (д, $J=1,5$ Гц, 3H) 4,34-4,50 (м, 1H) 7,15 (т, $J=9,3$ Гц, 1H) 7,20-7,24 (м, 2H) 7,56-7,66 (м, 2H) 7,68 (дд, $J=7,0, 2,3$ Гц, 1H) 7,86 (м, $J=7,8$ Гц, 1H) 8,13 (м, $J=7,8$ Гц, 1H) 8,26 (т, $J=1,3$ Гц, 1H) 8,32-8,39 (м, 2H) 8,55 (д, $J=8,3$ Гц, 1H) 10,41 (с, 1H).



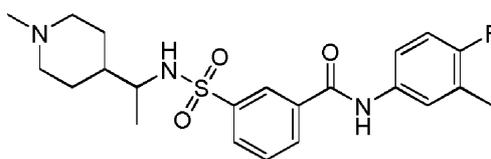
Соединение 162

Получали подобно тому, как описано для соединения 161, с использованием 1-(3-пиридил)этанамин вместо 1-пиридин-4-ил-этиламина. Способ D; Rt: 5,16 мин, масса/заряд: $414,3 (\text{M}+\text{H})^+$, точная масса: 413,1.



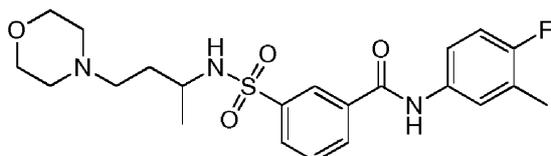
Соединение 163

Получали подобно тому, как описано для соединения 161, с использованием 1-(2-пиридил)этанамин вместо 1-пиридин-4-ил-этиламина. Способ А; Rt: 4,60 мин, масса/заряд: $414,3 (\text{M}+\text{H})^+$, точная масса: 413,1.



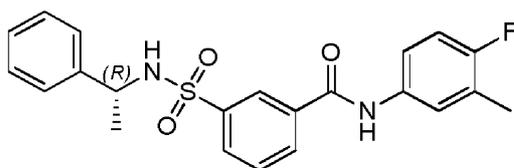
Соединение 164

Получали подобно тому, как описано для соединения 161, с использованием 1-(1-метил-4-пиперидил)этанамин вместо 1-пиридин-4-ил-этиламина. Способ В; Rt: 3,35 мин, масса/заряд: $434,4 (\text{M}+\text{H})^+$, точная масса: 433,2.



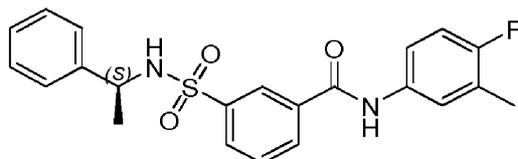
Соединение 165

Получали подобно тому, как описано для соединения 161, с использованием 4-морфолинобутан-2-амин вместо 1-пиридин-4-ил-этиламина. Способ В; Rt: 3,33 мин, масса/заряд: $450,3 (\text{M}+\text{H})^+$, точная масса: 449,2.



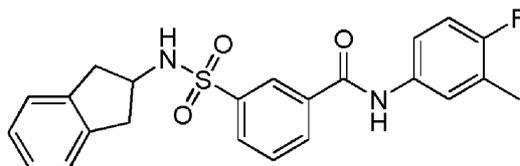
Соединение 166

Получали подобно тому, как описано для соединения 161, с использованием (R)-1-фенилэтанамина вместо 1-пиридин-4-ил-этиламина. Неочищенное соединение очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонка: Luna 150×30 мм ×5 мкм, подвижная фаза: CH₃CN в воде (0,1% NH₄HCO₃) от 40 до 70%, скорость потока: 35 мл/мин). Способ В; Rt: 4,45 мин, масса/заряд: 413,3 (M+H)⁺, точная масса: 412,1. [α]_D²⁰: +55° (с 0,12 вес./об., метанол).



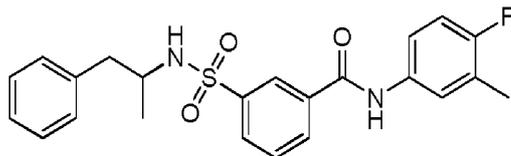
Соединение 167

Получали подобно тому, как описано для соединения 166, с использованием (S)-1-фенилэтанамина вместо (R)-1-фенилэтанамина. Способ В; Rt: 4,45 мин, масса/заряд: 413,3 (M+H)⁺, точная масса: 412,1. [α]_D²⁰: -57° (с 0,12 вес./об., метанол).



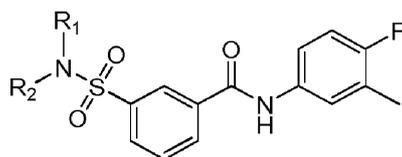
Соединение 168

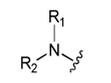
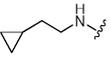
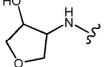
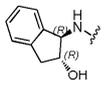
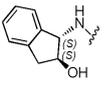
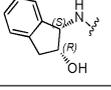
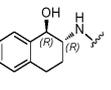
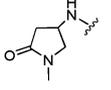
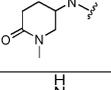
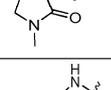
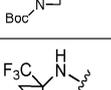
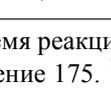
Синтез согласно процедуре S4 (время реакции 20 ч вместо 3 ч) с 2-аминоинданом в качестве амина, обработка W4. Полученный остаток повторно кристаллизовали из диизопропилового эфира/ацетонитрила с получением соединения 168. Способ F; Rt: 1,14 мин, масса/заряд: 442,2 (M+NH₄)⁺, точная масса: 424,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,72 (дд, J=15,6, 7,0 Гц, 2H), 2,96 (дд, J=15,8, 7,5 Гц, 2H), 3,95 (кв., J=7,3 Гц, 1H), 7,08-7,17 (м, 5H), 7,57-7,63 (м, 1H), 7,68 (дд, J=6,9, 2,3 Гц, 1H), 7,79 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,03-8,12 (м, 1H), 8,13-8,28 (м, 2H), 8,41 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,49 (уш.с, 1H).



Соединение 169

Получали подобно тому, как описано для соединения 166, с использованием 1-фенилпропан-2-амина вместо (R)-1-фенилэтанамина. Способ В; Rt: 4,60 мин, масса/заряд: 427,3 (M+H)⁺, точная масса: 426,1.



№		Используемый амин	Синтеза/обработки процедура	Способ LC-MS	Rt (минуты)	[M+NH ₄] ⁺ или [M+H] ⁺	Точная масса
170		2-циклопропилэтанамин	S4/W4	H	8,63	377,1	376,1
171		4-аминотетрагидрофуран-3-ол	S4/W4	F	0,79	412,1	394,1
175		(1R,2R)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол	S4*/W4	F	0,97	458,1	440,1
176		(1S,2C)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол	S4*/W4	F	1,01	458,1	440,1
177		(1S,2R)-(-)-1-амино-2-инданол	S4*/W4	F	0,97	458,4	440,1
178		(1R,2R)-2-аминотетралин-1-ола гидрохлорид	S4*/W4	F	1,01	472,2	454,1
179		4-амино-1-метилпирролидин-2-он	S4*/W4	F	0,81	406,1	405,1
180		5-амино-1-метилпиперидин-2-он	S4*/W4	F	0,81	420,2	419,1
181		3-амино-1-метилпирролидин-2-он	S4/W4	F	0,84	423,1	405,1
182		3-амино-1-N-вос-азетидин	S4*/W4	F	1,06	481,2	463,2
183		1-(трифторметил)циклопропанамин	S4*/W4	F	1,03	434,1	416,1

S4*: время реакции 20 ч вместо 3 ч.

Соединение 175. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,25 (д, J=1,5 Гц, 3H), 2,62 (дд, J=15,7, 6,5 Гц, 1H), 3,07 (дд, J=15,7, 6,7 Гц, 1H), 4,11 (кв., J=6,2 Гц, 1H), 4,50 (дд, J=7,9, 6,2 Гц, 1H), 5,14 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,92 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,06-7,24 (м, 4H), 7,55-7,65 (м, 1H), 7,69 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 7,77 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,05-8,15 (м, 1H), 8,19-8,26 (м, 1H), 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,47 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,45 (с, 1H).

Соединение 178. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,51-1,72 (м, 1H), 1,86-1,99 (м, 1H), 2,22-2,31 (м, 3H), 2,60-2,74 (м, 1H), 2,74-2,85 (м, 1H), 3,26-3,41 (м, 1H), 4,38 (т, J=6,2 Гц, 1H), 5,32-5,39 (м, 1H), 6,96-7,09 (м, 1H), 7,11-7,21 (м, 3H), 7,28-7,37 (м, 1H), 7,51-7,65 (м, 1H), 7,69 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 7,72-7,82 (м, 2H), 8,05-8,12 (м, 1H), 8,17-8,24 (м, 1H), 8,43 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,48 (с, 1H).

Соединение 179. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,99 (дд, J=5,1, 16,7 Гц, 1H), 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,35 (дд, J=8,4, 16,7 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 3,10 (дд, J=10,1, 4,6 Гц, 1H), 3,47 (дд, J=10,3, 7,3 Гц, 1H), 3,80-3,92 (м, 1H), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,53-7,63 (м, 1H), 7,68 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,74-7,86 (м, 1H), 7,97-8,08 (м, 1H), 8,15-8,32 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 10,48 (с, 1H). Рацемическую смесь соединения 179 разделяли на энантиомеры 179а и 179б препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Diacel AD 30×250 мм), подвижная фаза: CO₂, iPrOH с 0,4% iPrNH₂). Собранные фракции концентрировали in vacuo с получением соединения 179а и 179б. Колонки: AD-H (diacel) 250 мм × 4,6 мм; поток: 5 мл/мин; подвижная фаза: 30% iPrOH (содержащий 0,2% iPrNH₂) с удержанием 4,00 мин, до 50% за 1 мин и с удержанием 2,00 мин при 50%; температура: 40°C; Rt: 2,2 мин (179а); 2,9 мин (179б). 179а: +6,1° (589 нм, конц. 0,6225 вес./об. %, MeOH, 20°C). 179б: -6,1° (589 нм, конц. 0,506% вес./об. %, MeOH, 20°C).

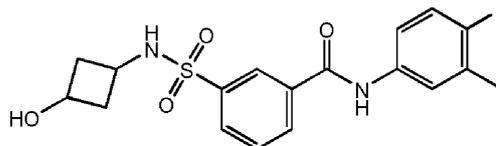
Соединение 180. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,55-1,79 (м, 2H), 2,01-2,36 (м, 5H), 2,68 (с, 3H), 3,06 (дд, J=12,3, 6,8 Гц, 1H), 3,25-3,30 (м, 1H), 3,46-3,58 (м, 1H), 7,14 (т, J=9, 1 Гц, 1H), 7,52-7,63 (м,

1H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,78 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,01-8,09 (м, 1H), 8,11-8,27 (м, 2H), 8,39 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,47 (с, 1H).

Соединение 181. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,59 (дкв., J=12,4, 9,3 Гц, 1H), 1,93-2,16 (м, 1H), 2,25 (д, J=1,5 Гц, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,06-3,24 (м, 2H), 4,00 (т, J=9, 1 Гц, 1H), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,54-7,64 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 1H), 7,74 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,99-8,09 (м, 1H), 8,25 (уш.с, 1H), 8,11-8,20 (м, 1H), 8,44 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,42 (с, 1H).

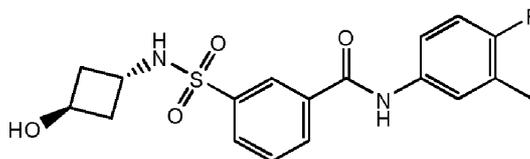
Соединение 182. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,12-1,52 (м, 9 H), 2,26 (д, J=1,3 Гц, 3H), 3,40-3,60 (м, 2H), 3,80-4,00 (м, 2H), 4,02-4,19 (м, 1H), 7,15 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,57-7,66 (м, 1H), 7,70 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,80 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,01 (м, J=8,1 Гц, 1H), 8,26 (м, J=7,9 Гц, 1H), 8,38 (т, J=1,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 10,50 (с, 1H).

Соединение 183. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,19-1,43 (м, 4H), 2,28 (д, J=1,8 Гц, 3H), 5,74 (уш.с, 1H), 6,99 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (м, J=8,4, 3,7 Гц, 1H), 7,45-7,54 (м, 1H), 7,64 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,88 (уш.с, 1H), 8,03 (м, J=8,1 Гц, 1H), 8,10 (м, J=7,9 Гц, 1H), 8,29-8,38 (м, 1H).



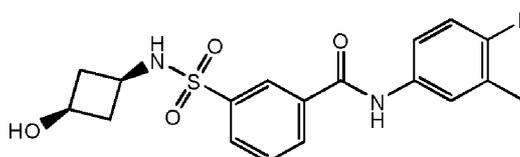
Соединение 184

Синтез согласно процедуре S4 с 3-аминоциклобутанолом в качестве амина, время реакции 1 ч вместо 3 ч, обработка W4. Способ F; Rt: 0,81 мин, масса/заряд: 396,2 (M+NH₄)⁺, точная масса: 378,1. SFC: Колонки: Diacel AD-H (250 мм x 4,6 мм); поток: 5 мл/мин; подвижная фаза: 30% MeOH (содержащий 0,2% iPrNH₂) с удержанием 4,00 мин, до 50% за 1 мин и с удержанием 2,0 0 мин при 50%; температура: 40°C; Rt: 184a (2,5 мин), 184b (3,4 мин). Диастереомерную смесь соединения 184 разделяли на диастереоизомеры (препаративная SFC (стационарная фаза: Chiralpak Diacel AD 30x250 мм), подвижная фаза: CO₂, MeOH с 0,4% iPrNH₂). Полученные фракции концентрировали при пониженном давлении и сушили in vacuo при 55°C с получением соединения 184a и 184b.



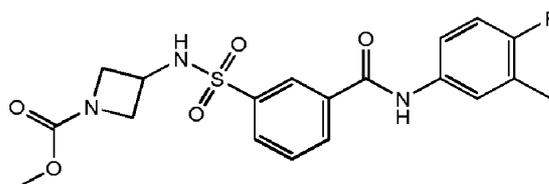
Соединение 184a

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,84-1,91 (м, 2H), 1,92-1,98 (м, 2H), 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,77 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 4,10-4,14 (м, 1H), 4,93 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,59 (ддд, J=8,8, 4,6, 2,7 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=7,1, 2,7 Гц, 1H), 7,76 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=7,8, 1,9, 1,1 Гц, 1H), 8,06 (уш.с, 1H), 8,20 (дт, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 8,33 (т, J=1,8 Гц, 1H), 10,49 (уш.с, 1H).



Соединение 184b

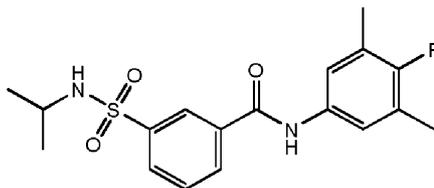
¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,54-1,60 (м, 2H), 2,19-2,24 (м, 2H), 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,09-3,19 (м, 1H), 3,62-3,68 (м, 1H), 5,00 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,59 (ддд, J=8,5, 4,5, 2,8 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,75 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=7,8, 1,9, 1,0 Гц, 1H), 8,02 (уш.с, 1H), 8,19 (ддд, J=7,8, 1,8, 1,1 Гц, 1H), 8,34 (т, J=1,6 Гц, 1H), 10,48 (с, 1H).



Соединение 185

Получали подобно тому, как описано для соединения 157, исходя из соединения 182 вместо соединения 154, через промежуточное соединение 3-(азетидин-3-илсульфамойл)-N-(4-фтор-3-метилфенил)бен-

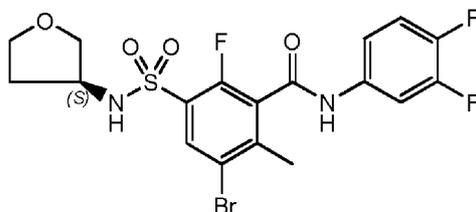
замида гидрохлорид. Способ F; Rt: 0,89 мин, масса/заряд: 439,2 ($M+NH_4$)⁺, точная масса: 421,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,45-3,60 (м, 5H), 3,85-4,05 (м, 2H), 4,07-4,17 (м, 1H), 7,15 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,53-7,64 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 1H), 7,78 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,94-8,03 (м, 1H), 8,23 (м, J=7,9 Гц, 1H), 8,33 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,44-8,63 (уш.с, 1H), 10,49 (с, 1H).



Соединение 186

3-(Изопропилсульфамоил)бензойную кислоту (250 мг, 1,03 ммоль), 4-фтор-3,5-диметиланилин (157 мг, 1,13 ммоль) и DIPEA (398 мг, 3,08 ммоль) смешивали в ацетонитриле (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли NATU (430 мг, 1,13 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли EtOAc (100 мл) и смесь промывали с помощью 1M HCl, насыщ. NaHCO₃ и солевого раствора. После сушки над MgSO₄ и выпаривания досуха *in vacuo* полученный остаток кристаллизовали из MeOH (10 мл) с получением белого твердого вещества (216 мг). Способ F; Rt: 1,04 мин, масса/заряд: 382,2 ($M+NH_4$)⁺, точная масса: 364,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,96 (д, J=6,6 Гц, 6H), 2,23 (д, J=2,0 Гц, 6H), 3,23-3,29 (м, 1H), 7,48 (д, J=6, 6 Гц, 2H), 7,66-7,80 (м, 2H), 7,95-8,04 (м, 1H), 8,18 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,35 (т, J=1,7 Гц, 1H), 10,37 (с, 1H).

Соединение 187

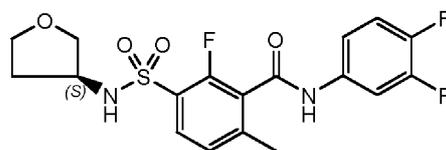


Раствор 2-фтор-6-метилбензойной кислоты (10 г, 0,0649 моль) в HOAc (300 мл) перемешивали на водяной бане, содержащей куски льда. При ~15°C по каплям добавляли HNO₃ (65%, 32,7 мл). После добавления медленно добавляли H₂O (30 мл). После добавления по каплям добавляли Br₂ (3,7 мл). По каплям добавляли раствор нитрата серебра (14,33 г, 0,0844 моль) в H₂O (100 мл) за 30 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч 30 мин. Реакционную смесь выливали в H₂O (850 мл) и добавляли EtOAc (300 мл). Смесь энергично перемешивали в течение 5 мин. Оба верхних жидких слоя декантировали с остатка. Отделенный водный слой объединяли с остатком и экстрагировали с помощью EtOAc. Оба верхних жидких слоя декантировали с остатка. Отделенный водный слой объединяли с остатком и снова экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, промывали с помощью насыщенного NaCl и сушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровывали, выпаривали и выпаривали вместе с толуолом. Полученный твердый остаток перемешивали в небольшом количестве диизопропилового эфира, отфильтровывали, промывали с помощью диизопропилового эфира с получением 3-бром-6-фтор-2-метилбензойной кислоты (4 г). Фильтрат выпаривали. Остаток перемешивали в гептане, отфильтровывали, промывали с помощью гептанов (3×) и сушили при 50°C *in vacuo* с получением смеси бром-6-фтор-2-метилбензойной кислоты и 2-фтор-6-метилбензойной кислоты (12 г, соотношение 1/0,4). 3-Бром-6-фтор-2-метилбензойную кислоту (4 г, 0,0172 моль) порциями добавляли к перемешиваемой хлорсульфоновой кислоте (25 мл). Полученный раствор перемешивали при 115°C в течение 2 ч, оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение ночи и далее перемешивали при 115°C еще 3 ч. Обеспечивали достижение реакционной смесью комнатной температуры и по каплям добавляли к перемешиваемой смеси колотого льда (150 г) и H₂O (50 мл). Продукт экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, сушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровывали и выпаривали с получением неочищенной смеси, содержащей 5-бром-3-хлорсульфонил-2-фтор-6-метилбензойную кислоту (4,4 г) (Na₂CO₃, 1,407 г, 0,0133 моль), которую растворяли в воде (25 мл). Добавляли раствор (S)-3-аминотетрагидрофурана (2,312 г, 0,0265 моль) в THF (20 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане. По каплям добавляли раствор неочищенной 5-бром-3-хлорсульфонил-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (4,4 г) в THF (30 мл) при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали, пока не оставалось ~35 мл, затем оставляли отстаиваться в течение 70 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью H₂O (2×). Фильтрат промывали с помощью Et₂O. Отделенный водный слой подкисляли с 1n. HCl (30 мл) и продукт экстрагировали с помощью 2-MeTHF. Отделенный водный слой дополнительно подкисляли до pH ~ 2 и экстрагировали с помощью

2-МeTHF. Органический слой промывали с помощью солевого раствора, сушили с помощью Na_2SO_4 и фильтровали с получением неочищенной 5-бром-2-фтор-6-метил-3-[[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (6,5 г). В перемешиваемый раствор неочищенной 5-бром-2-фтор-6-метил-3-[[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (1,3 г) в CH_3CN (30 мл) в атмосфере N_2 последовательно добавляли триэтиламин (1,42 мл, 0,0102 моль), 3,4-дифторанилин (0,446 мл, 4,42 ммоль) и NATU (1,55 г, 4,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества выпаривали и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гептан- EtOAc 100/0-0/100) с получением соединения 187 (0,45 г). Затем неочищенную фракцию очищали препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм), подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с дополнительным образованием соединения 187 (0,048 г).

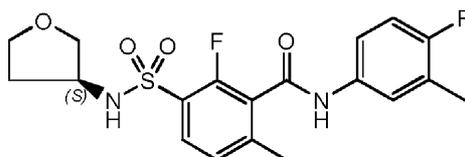
Способ F; Rt: 1,06 мин, масса/заряд: 491,0 (M-H) $^-$, точная масса: 492,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,66-1,76 (м, 1H), 1,94-2,05 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 3,43 (дд, $J=8,9, 4,5$ Гц, 1H), 3,58-3,65 (м, 1H), 3,68 (дд, $J=8,9, 6,3$ Гц, 1H), 3,71-3,78 (м, 1H), 3,83-3,92 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,43-7,52 (м, 1H), 7,85 (ддд, $J=12,8, 7,5, 2,4$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=6, 8$ Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 11,09 (с, 1H).

Соединение 188



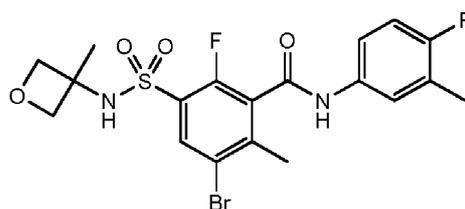
Соединение 187 (0,45 г, 0,912 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и THF (30 мл). В полученный раствор добавляли триэтиламин (0,254 мл, 1,82 ммоль) и смесь перемешивали с 10% Pd/C (0,2 г) в атмосфере водорода при комнатной температуре. Через 3 ч катализатор отфильтровывали через дикалит и промывали с помощью MeOH (3 \times) и THF (1 \times). Летучие вещества удаляли *in vacuo* и полученный остаток растворяли в горячем MeOH (10 мл) и добавляли горячую H_2O (10 мл). Объем концентрировали до ~15 мл и оставляли отстаиваться в течение 1 ч. Осажденный продукт отфильтровывали, промывали с помощью H_2O (3 \times) и сушили при 50°C *in vacuo* с получением соединения 188 (245 мг). Способ F; Rt: 0,93 мин, масса/заряд: 413,2 (M-H) $^-$, точная масса: 414,1. ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. -143,7 - -143,2 (м, 1F), -137,1 - -136,5 (м, 1F), -114,8 (д, $J=7,9$ Гц, 1F). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,66-1,77 (м, 1H), 1,91-2,03 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 3,43 (дд, $J=9,0, 4,6$ Гц, 1H), 3,57-3,70 (м, 2H), 3,70-3,77 (м, 1H), 3,78-3,86 (м, 1H), 7,35 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,39-7,52 (м, 2H), 7,79 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,87 (ддд, $J=12,9, 7,5, 2,1$ Гц, 1H), 8,32 (уш.с, 1H), 11,00 (с, 1H).

Соединение 189



Соединение 189 получали подобно тому, как описано для соединения 188, с использованием 4-фтор-3-метиланилина вместо 3,4-дифторанилина. Способ F; Rt: 0,94 мин, масса/заряд: 409,2 (M-H) $^-$, точная масса: 410,1. ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. -122,40 (дтд, $J=9,3, 4,6, 4,6, 2,1$ Гц, 1F), -114,96 (д, $J=7,2$ Гц, 1F). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,67-1,77 (м, 1H), 1,92-2,03 (м, 1H), 2,24 (д, $J=1,5$ Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,43 (дд, $J=8,8, 4,6$ Гц, 1H), 3,58-3,64 (м, 1H), 3,65-3,70 (м, 1H), 3,70-3,77 (м, 1H), 3,78-3,86 (м, 1H), 7,14 (дд, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,45-7,53 (м, 1H), 7,63 (дд, $J=7,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,30 (уш.с, 1H), 10,72 (с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия от 30 до 300°C при $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. Пик при $157,0^\circ\text{C}$.

Соединение 190



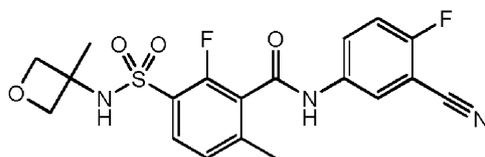
Na_2CO_3 (1,60 г, 0,0151 моль) растворяли в воде (25 мл). Добавляли раствор 3-метилоксетан-3-амина

(2,63 г, 0,0302 моль) в THF (20 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане. По каплям добавляли раствор неочищенной 5-бром-3-хлорсульфонил-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (5 г) в THF (30 мл) при 0°C. После добавления реакционную смесь энергично перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 2 ч. Органические летучие вещества выпаривали, а оставшиеся ~30 мл промывали с помощью Et₂O (50 мл). Отделенный водный слой подкисляли с 1н. HCl (40 мл) и продукт экстрагировали с помощью 2-МеTHF (2×). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, сушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровывали, выпаривали и выпаривали вместе с CH₃CN с получением неочищенной 5-бром-2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойной кислоты (3,6 г). В раствор неочищенной 5-бром-2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойной кислоты (0,72 г, 0,00188 моль) в CH₃CN (15 мл) в атмосфере N₂ последовательно добавляли NEt₃ (0,786 мл, 0,00565 моль), 4-фтор-3-метиланилин (0,313 г, 0,00245 моль) и NATU (0,86 г, 0,00226 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли еще 4-фтор-3-метиланилина (0,1 г) и NATU (0,3 г) и реакцию продолжали в течение 20 ч. Летучие вещества выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc 100/0-0/100). Желаемые фракции объединяли и выпаривали. Остаток перемешивали в диизопропиловом эфире, отфильтровывали, промывали с помощью диизопропилового эфира (3×) и сушили при 50°C с получением соединения 190 (0,38 г). Масса/заряд: 486,9 (M-H)⁻, точная масса: 488,0. ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. -122,15 - -121,89 (м, 1F), -116,05 (д, J=6,4 Гц, 1F). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,47 (с, 3H), 2,25 (д, J=1,5 Гц, 3H), 2,40 (с, 3H), 4,22 (д, J=6, 6 Гц, 2H), 4,62 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,16 (дд, J=9,2 Гц, 1H), 7,44-7,51 (м, 1H), 7,61 (дд, J=6,9, 2,3 Гц, 1H), 8,01 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,86 (уш.с, 1H), 10,81 (с, 1H).

Синтез 2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойной кислоты.

Раствор 5-бром-2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойной кислоты (0,9 г) и триэтиламина (0,98 мл, 7,1 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали с Pd/C 10% (0,1 г) при комнатной температуре в атмосфере водорода. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывали. Фильтрат концентрировали in vacuo и выпаривали вместе с CH₃CN. Полученный остаток, содержащий 2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойную кислоту, использовали как есть. Способ F; Rt: 0,38 мин, масса/заряд: 302,0 (M-H)⁻ точная масса: 303,1.

Соединение 191



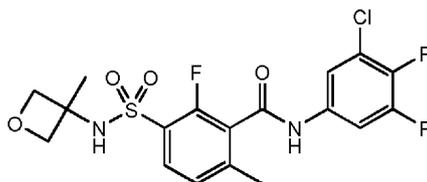
Триэтиламин (0,206 мл, 0,0014 9 моль) добавляли в перемешиваемую смесь 2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойной кислоты (0,15 г, 0,000495 моль) и CH₃CN (10 мл) в атмосфере N₂. В полученный раствор добавляли NATU (0,207 г, 0,545 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли 5-амино-2-фторбензонитрил (79,9 мг, 0,569 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем реакцию продолжали при 50°C в течение 4 ч. Летучие вещества выпаривали и полученный остаток растворяли в CH₂Cl₂ (2,5 мл) и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc 100/0-0/100), а затем очищали с CH₂Cl₂-MeOH 100/0-98/2 в качестве элюента. Желаемые фракции объединяли, выпаривали, а затем выпаривали вместе с EtOAc. Далее остаток сушили при 50°C in vacuo с получением соединения 191 (63 мг). Способ F; Rt: 0,88 мин, масса/заряд: 420,1 (M-H)⁻, точная масса: 421,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,46 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 4,19 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,62 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 (т, J=9, 1 Гц, 1H), 7,80 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 11,16 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. -115,10 (д, J=7,9 Гц, 1F), -113,61 (дт, J=8,9, 5,2 Гц, 1F).

Синтез 3-хлор-4,5-дифторанилина.

3-Хлор-4,5-дифторбензойную кислоту (коммерчески доступную от Astatech, 25,5 г, 0,132 моль) растворяли в трет-бутиловом спирте (200 мл) при 50°C. Добавляли Et₃N (20,2 мл, 0,146 моль). Медленно добавляли дифенилфосфорилиазид (30,0 мл, 0,139 моль), а реакционную смесь перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Летучие вещества выпаривали и выпаривали вместе с EtOAc. Остаток перемешивали в Et₂O (300 мл)/насыщ. NaHCO₃ (300 мл)/H₂O (50 мл) в течение 15 мин. Отделенный органический слой сушили с помощью MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали. Твердый остаток перемешивали в диизопропиловом эфире (20 мл), отфильтровывали, промывали с помощью диизопропилового эфира (3×) и сушили при 50°C с получением трет-бутил-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамата (8,5 г). Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток перемешивали в CH₂Cl₂ (20 мл) + гептаны (20 мл), отфильтровывали, промывали с помощью CH₂Cl₂-гептан 1/1 (2×) и гептанов (2×) и сушили при 50°C in vacuo, с получением еще трет-бутил-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамата, 11,8 г). трет-Бутил-N-(3-

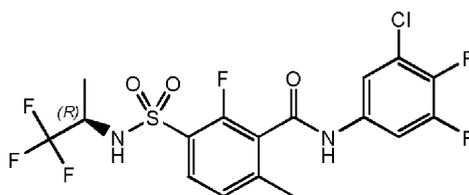
хлор-4,5-дифторфенил)карбамат (8,5 г, 0,0322 моль) порциями добавляли к перемешиваемой HCl (40 мл, 0,16 моль, 4M в диоксане). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем оставляли отстаиваться в течение 65 ч. Перемешивание продолжали еще 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали с помощью диоксана (4×) и сушили при 50°C in vacuo с получением 3-хлор-4,5-дифторанилина гидрохлорида (5,95 г). Смесь 3-хлор-4,5-дифторанилина гидрохлорида (1 г, 0,005 моль), NaOH (1M в H₂O, 10 мл, 0,01 моль) и толуола (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Отделенный органический слой сушили с помощью MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали. Полученный 3-хлор-4,5-дифторанилин (0,81 г) использовали как есть.

Соединение 192



Соединение 192 получали подобно тому, как описано для соединения 191, с использованием 3-хлор-4,5-дифторанилина гидрохлорида вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. -144,93 (уш.с, 1F), -134,02 - -133,17 (м, 1F), -115,09 (д, J=7,9 Гц, 1F). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,45 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 4,18 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,61 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,71-7,83 (м, 3H), 8,64 (уш.с, 1H), 11,14 (уш.с, 1H). Способ F; Rt: 1,05 мин, масса/заряд: 447,1 (M-H)⁺, точная масса: 448,0.

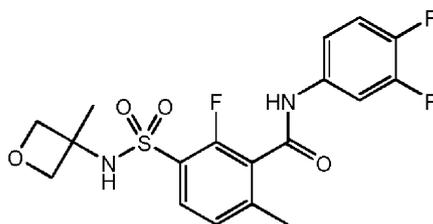
Соединение 193



Оксалилхлорид (12,3 мл, 0,143 моль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 5-бром-3-хлорсульфонил-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (9,5 г) и DMF (0,111 мл) в CH₂Cl₂ (100 мл). После добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч 30 мин. Летучие вещества удаляли in vacuo и выпаривали вместе с толуолом. Полученный остаток, содержащий 5-бром-3-хлорсульфонил-2-фтор-6-метилбензоилхлорид, использовали как есть. Раствор 5-бром-3-хлорсульфонил-2-фтор-6-метилбензоилхлорида (1,75 г) в толуоле (20 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в потоке N₂. По каплям добавляли раствор 3-хлор-4,5-дифторанилина (0,818 г, 0,005 моль) в толуоле (10 мл). После добавления реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 45 мин, затем обеспечивали достижение комнатной температуры и оставляли отстаиваться в течение 18 ч. Осадок (0,51 г) отфильтровывали, промывали с помощью толуола (2×) и сушили при 50°C in vacuo. (R)-1,1,1-Трифтор-2-пропиламин (0,181 г, 0,0016 моль) растворяли в CH₃CN (5 мл) в атмосфере N₂. Добавляли 5-бром-3-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-4-метилбензолсульфонилхлорид (0,51 г), а затем DIPEA (0,461 мл, 0,00267 моль). Смесь перемешивали в запечатанной пробирке при 80°C в течение 20 ч. Реакционной смеси позволяли достигнуть комнатной температуры и оставляли отстаиваться в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (2 мл) и очищали с помощью хроматографии на силикагеле [гептан-EtOAc 100/0-0/100]. Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли и выпаривали, а также выпаривали вместе с EtOH с получением неочищенного 5-бром-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-2-фтор-6-метил-3-[[1(R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]бензамида (0,12 г). К раствору 5-бром-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-2-фтор-6-метил-3-[[1(R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил] бензамида (0,1 г) в EtOH (11 мл) добавляли H₂O (3,5 мл), затем водн. насыщ. раствор K₂CO₃ (1,25 мл), а потом палладия(0)тетраakis(трифенилфосфин) (26,1 мг, 0,023 ммоль). Смесь перемешивали 150°C микроволновым излучением в течение 45 мин. Реакционную смесь объединяли с подобной реакционной смесью, исходя из 20 мг 5-бром-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-2-фтор-6-метил-3-[[1(R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]бензамида, обеспечивали достижение комнатной температуры и оставляли отстаиваться в течение 15 мин. Верхний слой выделяли посредством разделительной воронки и выпаривали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc 100/0-0/100, также CH₂Cl₂-MeOH 100/0-98/2), а затем отделяли препаративной HPLC (стационарная фаза: RP Vydac Denali C18-10 мкм, 200 г, 5 см), (подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, CH₃CN) с получением соединения 193 (11,4 мг). Способ F; Rt: 1,17 мин, масса/заряд: 473,0 (M-H)⁺, точная масса: 474,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,17 (д, J=6, 8 Гц, 3H),

2,38 (с, 3H), 4,00-4,15 (м, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71-7,78 (м, 2H), 7,82 (т, J=7,8 Гц, 1H), 9,00 (уш.с, 1H), 11,13 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. -145,3 или -144,5 (м, 1F), -134,4 или -132,8 (м, 1F), -114,9 (уш.с, 1F), -76,0 (д, J=7,2 Гц, 3F).

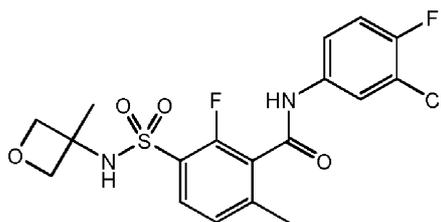
Соединение 194



2-Фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]бензойную кислоту (0,15 г, 0,473 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и триэтилаmine (0,2 мл) и добавляли НАТУ (233 мг, 0,61 ммоль) к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли 3,4-дифторанилин (123 мг, 0,945 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 ч. Реакционную смесь выливали в воду со льдом (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью Me-TNF (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100% и метанол в дихлорметане от 0 до 2%) с получением соединения 194 (79 мг) в виде белого порошка, который сушили в вакуумной печи в течение ночи.

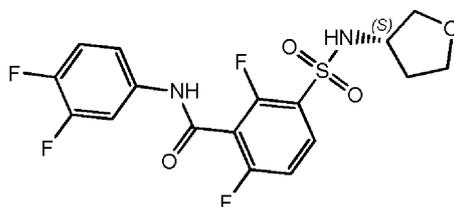
Способ F; Rt: 0,94 мин, масса/заряд: 413,2 (M-H)⁻, точная масса: 414,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,45 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 4,18 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,62 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,39-7,51 (м, 2H), 7,79 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,87 (ддд, J=12,9, 7,4, 2,0 Гц, 1H), 8,64 (уш.с, 1H), 11,00 (с, 1H).

Соединение 195



Соединение 195 (98 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 194, с использованием 3-хлор-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Способ F; Rt: 0,99 мин, масса/заряд: 429,1 (M-H)⁻, точная масса: 430,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,45 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 4,18 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,62 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,45 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,60 (ддд, J=9,0, 4,3, 2,5 Гц, 1H), 7,79 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 8,63 (уш.с, 1H), 10,99 (с, 1H).

Соединение 196

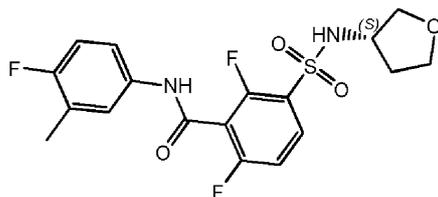


Карбонат натрия (2,07 г, 19,48 ммоль) растворяли в дистиллированной воде (30 мл). К нему добавляли (S)-3-аминотетрагидрофуран (3,4 г, 38,97 ммоль) за один раз, а затем THF (30 мл). Полученный раствор перемешивали и охлаждали на ледяной бане. 3-(Хлорсульфонил)-2,6-дифторбензойную кислоту (5 г, 19,48 ммоль) растворяли в THF (40 мл) и по каплям добавляли ее в перемешиваемый раствор. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин, при этом продолжали охлаждение. Затем смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали in vacuo, пока не оставалась только вода. Добавляли воду (20 мл) и смесь подкисляли с помощью HCl (1 M/водн.; 40 мл). Экстрагировали ее с использованием Me-TNF (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали с помощью солевого раствора (50 мл), сушили на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 2,6-дифтор-3-[[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]бензойной кислоты в виде желтого порошка (5,9 г). Способ F, Rt: 0,33 мин, масса/заряд: 306,0 (M-H)⁻, точная масса: 307,0. 2,6-Дифтор-3-[[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1 г, 2,99 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл). Добавляли НАТУ (1,42 г, 3,74 ммоль), а затем диизопропилэтиламин (1,55 мл,

8,98 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли 3,4-дифторанилин (0,77 г, 5,99 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 24 ч, а затем выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с использованием Me-THF (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали с помощью солевого раствора, сушили на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента элюирования гептан - EtOAc (100:0-0:100). Желаемые фракции концентрировали *in vacuo* и сушили в вакуумной печи при 55°C в течение 24 ч с получением соединения 196. Способ F, Rt: 0,92 мин, масса/заряд: 417,1 (M-H)⁺, точная масса: 418,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,64-1,79 (м, 1H), 1,92-2,07 (м, 1H), 3,43 (дд, J=9,0, 4,6 Гц, 1H), 3,56-3,79 (м, 3H), 3,80-3,92 (м, 1H), 7,32-7,43 (м, 1H), 7,44-7,54 (м, 2H), 7,84 (ддд, J=12,7, 7,4, 2,5 Гц, 1H), 8,01 (тд, J=8,6, 6,2 Гц, 1H), 8,49 (уш.с, 1H), 11,21 (уш.с, 1H).

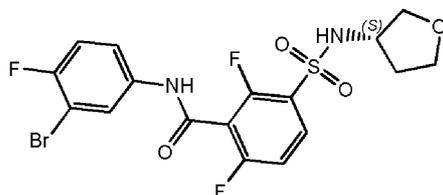
Соединения 197-201 получали, как описано для соединения 196, с использованием соответствующего анилина вместо 3,4-дифторанилина:

Соединение 197



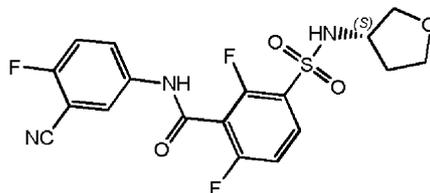
4-Фтор-3-метиланилин использовали в качестве анилина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,64-1,76 (м, 1H), 1,91-2,05 (м, 1H), 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,42 (дд, J=8,9, 4,7 Гц, 1H), 3,56-3,78 (м, 3H), 3,79-3,88 (м, 1H), 7,16 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,41-7,51 (м, 2H), 7,60 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,97 (тд, J=8,6, 6,2 Гц, 1H), 8,49 (уш.с, 1H), 10,93 (с, 1H). Способ F, Rt: 0,93 мин, масса/заряд: 413,2 (M-H)⁻, точная масса: 414,1.

Соединение 198



3-Бром-4-фторанилин использовали в качестве анилина. Способ G, Rt: 1,74 мин, масса/заряд: 478,8 (M-H)⁻, точная масса: 480,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,67-1,77 (м, 1H), 1,93-2,05 (м, 1H), 3,43 (дд, J=9,0, 4,6 Гц, 1H), 3,57-3,78 (м, 3H), 3,80-3,89 (м, 1H), 7,43 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,49 (м, J=8,7, 8,7 Гц, 1H), 7,61 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1H), 8,00 (тд, J=8,6, 6,2 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 8,49 (уш.с, 1H), 11,19 (уш.с, 1H).

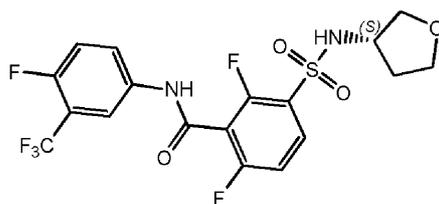
Соединение 199



5-Амино-2-фторбензонитрил использовали в качестве анилина.

Способ G, Rt: 1,56 мин, масса/заряд: 423,9 (M-H)⁻, точная масса: 425,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,65-1,80 (м, 1H), 1,94-2,06 (м, 1H), 3,43 (дд, J=9,0, 4,6 Гц, 1H), 3,57-3,78 (м, 3H), 3,80-3,91 (м, 1H), 7,49 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,59 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,94 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (тд, J=8,6, 6,2 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=5,7, 2,9 Гц, 1H), 8,50 (уш.с, 1H), 11,37 (уш.с, 1H).

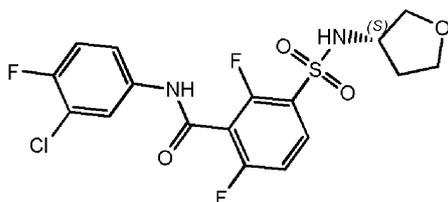
Соединение 200



4-Фтор-3-(трифторметил)анилин использовали в качестве анилина.

Способ F, Rt: 1,02 мин, масса/заряд: 467,1 (M-H)⁻, точная масса: 468,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,72 (ддт, J=12,6, 7,2, 5,6, 5,6 Гц, 1H), 1,93-2,08 (м, 1H), 3,43 (дд, J=9,0, 4,6 Гц, 1H), 3,58-3,79 (м, 3H), 3,80-3,91 (м, 1H), 7,49 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (т, J=9,7 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,02 (тд, J=8,6, 6,2 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=6,4, 2,6 Гц, 1H), 8,50 (уш.с, 1H), 11,35 (уш.с, 1H).

Соединение 201



3-Хлор-4-фторанилин использовали в качестве анилина.

Способ F, Rt: 0,97 мин, масса/заряд: 433,1 (M-H)⁻, точная масса: 434,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,72 (ддт, J=12,5, 7,2, 5,6, 5,6 Гц, 1H), 1,92-2,12 (м, 1H), 3,43 (дд, J=8,8, 4,6 Гц, 1H), 3,55-3,79 (м, 3H), 3,80-3,91 (м, 1H), 7,35-7,52 (м, 2H), 7,53-7,67 (м, 1H), 7,90-8,12 (м, 2H), 8,49 (уш.с, 1H), 11,20 (уш.с, 1H).

Соединения 202 и 203 получали подобно тому, как описано для соединения 196 с использованием изопропиламина вместо (S)-3-аминотетрагидрофурана и для соединения 203 с использованием 3-(трифторметил)анилина вместо 3,4-дифторанилина.

Соединение 202



Способ G, Rt: 1,80 мин, масса/заряд: 388,9 (M-H)⁻, точная масса: 390,1.

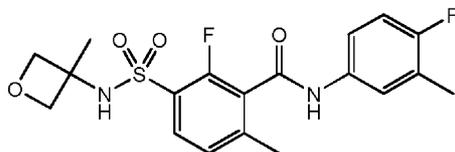
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,03 (д, J=6,6 Гц, 8 H), 3,34-3,46 (м, 1H), 7,36-7,53 (м, 3H), 7,84 (ддд, J=12,7, 7,4, 2,5 Гц, 1H), 8,00 (тд, J=8,6, 6,2 Гц, 1H), 8,09 (уш.с, 1H), 11,20 (уш.с, 1H).

Соединение 203



Способ G, Rt: 1,82 мин, масса/заряд: 421,1 (M-H)⁻, точная масса: 422,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,04 (д, J=6,6 Гц, 6H), 3,34-3,46 (м, 1H), 7,47 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,01 (тд, J=8,6, 6,2 Гц, 1H), 8,11 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 11,32 (с, 1H).

Соединение 204



Соединение 204 (0,19 г) получали, исходя из соединения 190 (0,34 г), подобно тому, как описано

для превращения соединения 187 в соединение 188. Соединение 204 кристаллизовали из Et₂O, отфильтровывали, промывали с помощью 3× Et₂O и сушили при 50°C in vacuo.

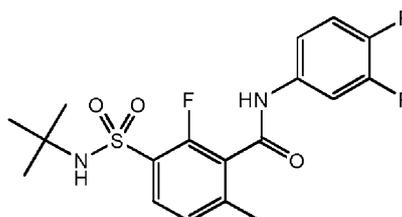
Способ F; Rt: 0,94 мин, масса/заряд: 409,1 (M-H)⁺, точная масса: 410,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,46 (с, 3H), 2,24 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 4,18 (д, J=6, 6 Гц, 2H), 4,62 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,14 (дд, J=9,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,45-7,53 (м, 1H), 7,63 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,77 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,61 (уш.с, 1H), 10,72 (с, 1H).

Соединение 205



3-(трет-Бутилсульфамоил)-2-фтор-6-метилбензойную кислоту получали подобно тому, как описано для 2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]бензойной кислоты, с использованием трет-бутиламина вместо 3-метилоксетан-3-амина. Соединение 205 получали подобно тому, как описано для соединения 194, с использованием 4-фтор-3-метиланилина вместо 3,4-дифторанилина, и исходя из 3-(трет-бутилсульфамоил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты вместо 2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]бензойной кислоты. Способ F; Rt: 1,08 мин, масса/заряд: 395,2 (M-H)⁻, точная масса: 396,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,16 (с, 9 H), 2,24 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=9,0, 4,7, 2,3 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=6, 9, 2,3 Гц, 1H), 7,73-7,84 (м, 2H), 10,70 (уш.с, 1H).

Соединение 206



Соединение 206 получали подобно тому, как описано для соединения 194, исходя из 3-(трет-бутилсульфамоил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты вместо 2-фтор-6-метил-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]бензойной кислоты. Способ F; Rt: 1,08 мин, масса/заряд: 399,1 (M-H)⁺, точная масса: 400,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,16 (с, 9 H), 2,31 (с, 3H), 7,32 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,40-7,51 (м, 2H), 7,76-7,82 (м, 2H), 7,88 (дд, J=13,0, 7,5, 2,4 Гц, 1H), 10,97 (уш.с, 1H).

Синтез 6-хлор-2-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]бензойной кислоты и 2-хлор-6-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]бензойной кислоты.

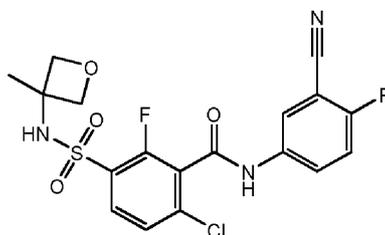
2-Хлор-6-фторбензойную кислоту (2 г, 11,46 ммоль) обрабатывали хлорсульфоновой кислотой (10 мл, 150,44 ммоль), нагревали ее до 100°C и перемешивали в течение 5 ч. Полученную в результате смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли в воду со льдом (1 л). Затем ее экстрагировали с использованием дихлорметана (2×500 мл). Объединенные органические фракции сушили на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением смеси изомеров 2-хлор-3-хлорсульфонил-6-фторбензойной кислоты и 6-хлор-3-хлорсульфонил-2-фторбензойной кислоты (3,1 г) в виде светло-желтого порошка, который использовали как есть. Способ F, Rt: 0,47 мин и 0,49 мин, масса/заряд: 270,9 (M-H)⁻, точная масса: 271,9. Карбонат натрия (1,21 г, 11,4 ммоль) растворяли в дистиллированной воде (22 мл). Туда добавляли 3-метил-3-оксетанамин (1,19 г, 13,68 ммоль) за один раз, а затем THF (20 мл). Полученный раствор перемешивали и охлаждали на ледяной бане. Смесь изомеров 2-хлор-3-хлорсульфонил-6-фторбензойной кислоты и 6-хлор-3-хлорсульфонил-2-фторбензойной кислоты (3,1 г, 11,4 ммоль) растворяли в THF (30 мл) и по каплям добавляли ее в перемешиваемый раствор. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин, при этом продолжали охлаждение. Затем смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали in vacuo, пока не осталась только вода. Затем добавляли воду (20 мл) и смесь подкисляли с помощью HCl (46 мл, 1 M/водн.). Экстрагировали ее с использованием Me-THF (3×50 мл). Объединенные органические фракции сушили на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали и изомеры разделяли с использованием препаративной HPLC (стационарная фаза: Urtisphere C18 ODB - 10 мкм, 200 г, 5 см), подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, MeOH), с получением 6-хлор-2-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]бензойной кислоты в виде белого порошка. Способ G, Rt: 0,40 мин, масса/заряд: 322,0 (M-H)⁺, точная масса: 323,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d) м.д. 1,42 (с, 3H), 4,15 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,61 (д,

$J=5,9$ Гц, 13Н), 7,29 (дд, $J=8,5, 0,8$ Гц, 1Н), 7,36-7,73 (м, 5Н).

И 2-хлор-6-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]бензойная кислота в виде белого порошка. Способ G, Rt: 0,34 мин, масса/заряд: 321,9 (М-Н)⁻, точная масса: 323,0.

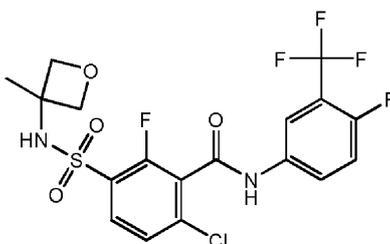
Соединения 207-210 получали подобно тому, как описано для соединения 196, с использованием 6-хлор-2-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]бензойной кислоты вместо 2,6-дифтор-3-[[3(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]бензойной кислоты и соответствующего анилина вместо 3,4-дифторанилина.

Соединение 207



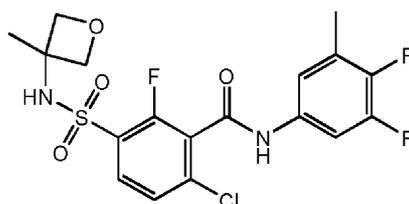
С использованием 5-амино-2-фторбензонитрила в качестве анилина. Способ F, Rt: 0,92 мин, масса/заряд: 440,0 (М-Н)⁻, точная масса: 441,0. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,46 (с, 2Н), 4,21 (д, $J=6,4$ Гц, 2Н), 4,61 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 7,59 (т, $J=9,1$ Гц, 1Н), 7,66 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,89-7,99 (м, 2Н), 8,18 (дд, $J=5,6, 2,8$ Гц, 1Н), 8,93 (уш.с, 1Н), 11,37 (уш.с, 1Н).

Соединение 208



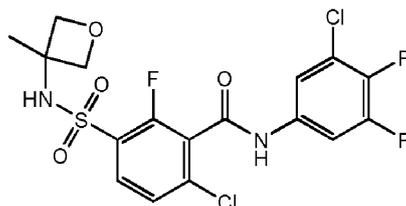
С использованием 4-фтор-3-(трифторметил)анилина в качестве анилина. Способ F, Rt: 1,06 мин, масса/заряд: 483 (М-Н)⁻, точная масса: 484,0. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,46 (с, 2Н), 4,20 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 4,61 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 7,58 (т, $J=9,9$ Гц, 1Н), 7,66 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н), 7,94 (м, $J=8,1, 8,1$ Гц, 2Н), 8,07-8,25 (м, 1Н), 8,91 (уш.с, 1Н), 11,34 (уш.с, 1Н).

Соединение 209



С использованием 3,4-дифтор-5-метиланилина в качестве анилина. Способ F, Rt: 1,03 мин, масса/заряд: 447,1 (М-Н)⁻, точная масса: 448,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,45 (с, 3Н), 2,30 (д, $J=2,0$ Гц, 3Н), 4,20 (д, $J=6,4$ Гц, 2Н), 4,61 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 7,32 (м, $J=5,9$ Гц, 1Н), 7,54-7,69 (м, 2Н), 7,91 (т, $J=8,3$ Гц, 1Н), 8,92 (уш.с, 1Н), 11,09 (уш.с, 1Н).

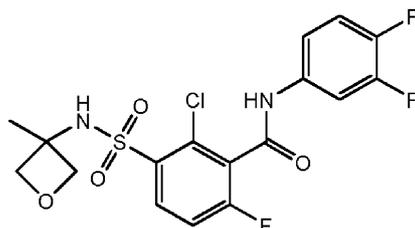
Соединение 210



С использованием 3-хлор-4,5-дифторанилина гидрохлорида в качестве анилина. Способ F, Rt: 1,07 мин, масса/заряд: 467,0 (М-Н)⁻, точная масса: 468,0. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,45 (с, 3Н), 4,20

(д, J=6,6 Гц, 2H), 4,60 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,67-7,79 (м, 2H), 7,93 (т, J=8,1 Гц, 1H), 9,08 (уш.с, 1H), 11,34 (уш.с, 1H).

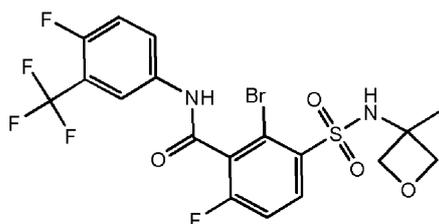
Соединение 211



Соединение 211 получали подобно тому, как описано для соединения 196, с использованием 2-хлор-6-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойной кислоты вместо 2,6-дифтор-3-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензойной кислоты. Способ F, Rt: 0,94 мин, масса/заряд: 433,1 (M-H)⁺, точная масса: 434,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,46 (с, 3H), 4,20 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,62 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,30-7,43 (м, 1H), 7,43-7,54 (м, 1H), 7,61 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=12,7, 7,4, 2,3 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 8,75 (уш.с, 1H), 11,18 (уш.с, 1H).

2-Бром-6-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойную кислоту и 6-бром-2-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойную кислоту получали подобно тому, как описано для 2-хлор-6-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойной кислоты и 6-хлор-2-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойной кислоты, исходя из 2-бром-6-фторбензойной кислоты вместо 2-хлор-6-фторбензойной кислоты.

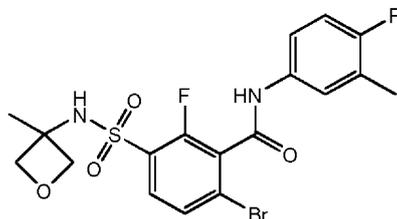
Соединение 212



Соединение 212 получали подобно тому, как описано для соединения 196, с использованием 2-бром-6-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойной кислоты вместо 2,6-дифтор-3-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензойной кислоты и 4-фтор-3-(трифторметил)анилина вместо 3,4-дифторанилина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,48 (с, 3H), 4,20 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,64 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,57 (т, J=9,7 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,93 (дт, J=8,4, 3,7 Гц, 1H), 8,08-8,31 (м, 2H), 8,70 (уш.с, 1H), 11,29 (уш.с, 1H).

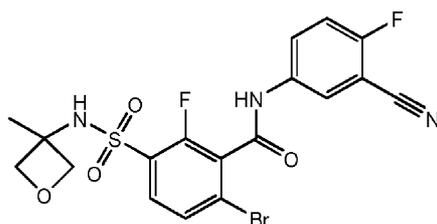
Соединения 213-216 получали подобно тому, как описано для соединения 196, с использованием 6-бром-2-фтор-3-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл]бензойной кислоты вместо 2,6-дифтор-3-[[3(S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамойл]бензойной кислоты и соответствующего анилина вместо 3,4-дифторанилина.

Соединение 213



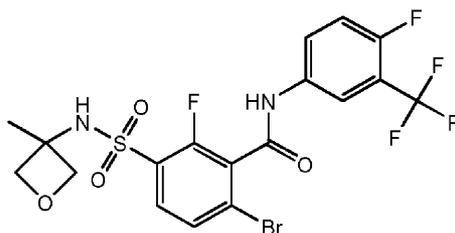
С использованием 4-фтор-3-метиланилина в качестве анилина. Способ F, Rt: 0,99 мин, масса/заряд: 473,0 (M-H)⁺, точная масса: 474,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,46 (с, 3H), 2,25 (д, J=1,5 Гц, 3H), 4,20 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,62 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,16 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,42-7,52 (м, 1H), 7,60 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 7,68-7,93 (м, 2H), 8,65 (уш.с, 1H), 10,82 (уш.с, 1H).

Соединение 214



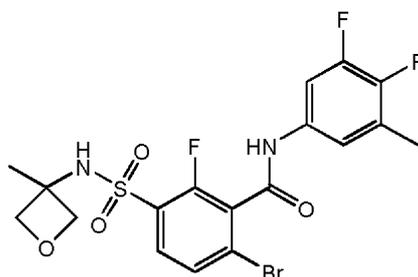
С использованием 5-амино-2-фторбензонитрила в качестве анилина. Способ F, Rt: 0,92 мин, масса/заряд: 484,0 (М-Н⁺), точная масса: 485,0. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,39-1,55 (м, 3Н), 4,20 (д, J=6,6 Гц, 2Н), 4,61 (д, J=6,4 Гц, 2Н), 7,59 (т, J=9,1 Гц, 1Н), 7,77-7,89 (м, 2Н), 7,95 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,8 Гц, 1Н), 8,18 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1Н), 8,90 (уш.с, 1Н), 11,34 (уш.с, 1Н).

Соединение 215



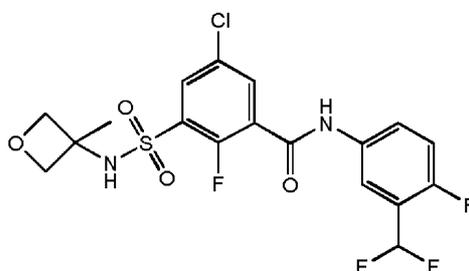
С использованием 4-фтор-3-(трифторметил)анилина в качестве анилина. Способ F, Rt: 1,07 мин, масса/заряд: 527,0 (М-Н⁺), точная масса: 528,0. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,46 (с, 3Н), 4,20 (д, J=6,6 Гц, 2Н), 4,61 (д, J=6,2 Гц, 2Н), 7,58 (т, J=9,8 Гц, 1Н), 7,74-7,89 (м, 2Н), 7,90-7,98 (м, 1Н), 8,16 (дд, J=6,3, 2,5 Гц, 1Н), 8,84 (уш.с, 1Н), 11,31 (уш.с, 1Н).

Соединение 216



С использованием 3,4-дифтор-5-метиланилина в качестве анилина. Способ F, Rt: 1,03 мин, масса/заряд: 491,0 (М-Н⁺), точная масса: 492,0. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,46 (с, 3Н), 2,30 (д, J=1,8 Гц, 3Н), 4,20 (д, J=6,6 Гц, 2Н), 4,61 (д, J=6,4 Гц, 2Н), 7,32 (м, J=5,7 Гц, 1Н), 7,61 (ддд, J=12,3, 6,9, 2,6 Гц, 1Н), 7,72-7,89 (м, 2Н), 8,86 (уш.с, 1Н), 11,07 (уш.с, 1Н).

Соединение 217



Раствор 3-(дифторметил)-4-фторанилина (1,02 мл, 8,58 ммоль) в сухом толуоле (10 мл) по каплям добавляли (за 15 мин) в нагреваемый с обратным холодильником раствор 5-хлор-3-хлорсульфонил-2-фторбензоилхлорида (2500 мг, 8,576 ммоль) в сухом толуоле (100 мл). После добавления реакцию смесь оставляли перемешиваться при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры в атмосфере азота при перемешивании. Коричневый раствор, содержащий 5-хлор-3-[[3-(дифторметил)-4-фторфенил]карбамоил]-2-фторбензолсульфонилхлорид, использовали без дополнительной очистки. 3-Метил-3-оксетанамина (580 мг, 6,66

ммоль) по каплям добавляли к вышеупомянутому раствору при комнатной температуре. Затем Et₃N (2,10 мл, 15,14 ммоль) по каплям добавляли в реакционную смесь и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Растворитель выпаривали и остаток помещали в EtOAc. Добавляли HCl (0,5 н, 30 мл) в реакционную смесь и слои разделяли. Органический слой снова промывали с помощью NaOH (0,5 н, 30 мл). Органический слой сушили на MgSO₄ и выпаривали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂:MeOH 100:0->95:5) с получением соединения 217 (1,8 г). ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,45 (с, 3H) 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H) 4,63 (д, J=6,2 Гц, 2H) 7,27 (т, J=54,3 Гц, 1H) 7,43 (т, J=9,7 Гц, 1H) 7,83 (дт, J=8,1, 4,0 Гц, 1H) 7,95 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 1H) 8,04 (дд, J=6,0, 2,4 Гц, 1H) 8,13 (дд, J=5,3, 2,7 Гц, 1H) 8,98 (с, 1H) 10,98 (с, 1H).

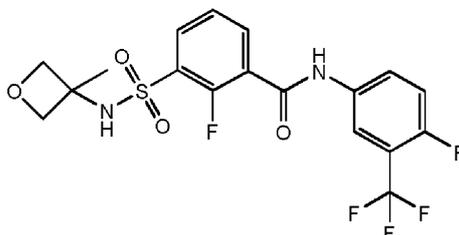
Способ F, Rt: 1,03 мин, масса/заряд: 465,1 (M-H)⁺, точная масса: 466,0.

Соединение 218



Pd/C (10%) (716 мг) суспендировали в растворе соединения 217 (345 мг, 0,673 ммоль) и Et₃N (0,467 мл) в MeOH (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода до абсорбирования одного эквивалента водорода. Реакционную смесь фильтровали на декалите и растворитель выпаривали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂:MeOH 100:0->95:5) с получением соединения 218 (206 мг) в виде белого твердого вещества, сушили in vacuo при 50°C. ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,44 (с, 3H) 4,19 (д, J=6,6 Гц, 2H) 4,63 (д, J=6,2 Гц, 2H) 7,26 (т, J=54,3 Гц, 1H) 7,42 (т, J=9,5 Гц, 1H) 7,52 (т, J=7,7 Гц, 1H) 7,86 (дд, J=8,1, 3,7 Гц, 1H) 7,93-8,01 (м, 2H) 8,06 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H) 8,77 (с, 1H) 10,92 (с, 1H). Способ F, Rt: 0,92 мин, масса/заряд: 431,1 (M-H)⁺, точная масса: 432,1.

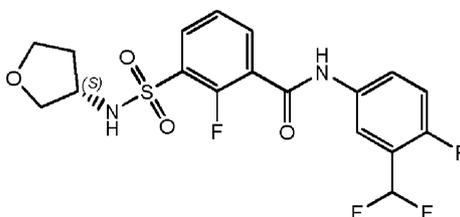
Соединение 219



Соединение 219 (828 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 217 и 218, с использованием 4-фтор-3-(трифторметил)анилина вместо 3-(дифторметил)-4-фторанилина.

Способ F, Rt: 1,00 мин, масса/заряд: 449,1 (M-H)⁺, точная масса: 450,1. ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,44 (с, 3H) 4,19 (д, J=5,9 Гц, 2H) 4,62 (д, J=6,2 Гц, 2H) 7,53 (т, J=7,9 Гц, 1H) 7,57 (т, J=9,9 Гц, 1H) 7,94-8,02 (м, 3H) 8,20 (дд, J=6,4, 2,7 Гц, 1H) 8,78 (с, 1H) 11,02 (с, 1H).

Соединение 220



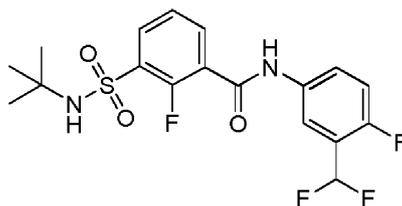
Соединение 220 получали подобно тому, как описано для соединения 217 и 218, с использованием (S)-3-аминотетрагидрофурана вместо 3-метил-3-оксетанамина. Способ F, Rt: 0,90 мин, масса/заряд: 431,1 (M-H)⁺, точная масса: 432,1. ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,66-1,77 (м, 1H) 1,91-2,03 (м, 1H) 3,43 (дд, J=8,8, 4,8 Гц, 1H) 3,57-3,70 (м, 2H) 3,70-3,78 (м, 1H) 3,79-3,90 (м, 1H) 7,26 (т, J=54,2 Гц, 1H) 7,42 (т, J=9,5 Гц, 1H) 7,53 (т, J=7,7 Гц, 1H) 7,81-7,88 (м, 1H) 7,94-8,00 (м, 2H) 8,07 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H) 8,45 (д, J=6, 6 Гц, 1H) 10,92 (с, 1H).

Соединение 221



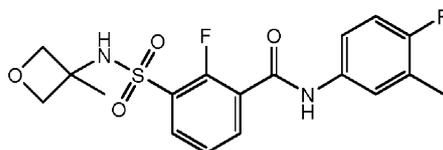
Соединение 221 получали подобно тому, как описано для соединения 217 и 218, с использованием 2-метилпропан-2-амина вместо 3-метил-3-оксетанамина и 4-фтор-3-метиланилина вместо 3-(дифторметил)-4-фторанилина. Способ F, Rt: 1,06 мин, масса/заряд: 381,2 (M-H)⁺, точная масса: 382,1. ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,15 (с, 9 H) 2,24 (д, J=1,5 Гц, 3H) 7,15 (т, J=9,1 Гц, 1H) 7,47 (т, J=7,7 Гц, 1H) 7,43-7,55 (м, 1H) 7,65 (дд, J=7,0, 2,6 Гц, 1H) 7,87 (ддд, J=7,8, 6,1, 1,8 Гц, 1H) 7,93 (с, 1H) 7,90-7,99 (м, 1H) 10,63 (с, 1H).

Соединение 243



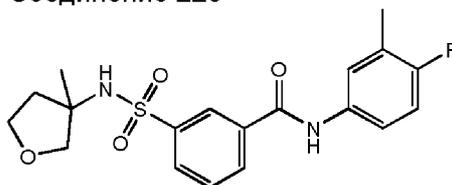
Соединение 243 получали подобно тому, как описано для соединения 217 и 218, с использованием трет-бутиламина вместо 3-метил-3-оксетанамина. Способ G, Rt: 1,7 6 мин, масса/заряд: 417,1 (M-H)⁺, точная масса: 418,1. ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,15 (с, 9H) 7,41 (т, J=9,7 Гц, 1H) 7,26 (т, J=54,5 Гц, 1H) 7,49 (т, J=7,7 Гц, 1H) 7,85 (ддд, J=8,6, 4,4, 3,1 Гц, 1H) 7,88-8,01 (м, 3H) 8,08 (дд, J=6,2, 2,6 Гц, 1H) 10,90 (с, 1H).

Соединение 222



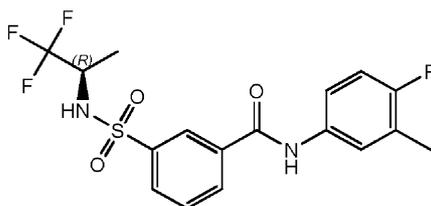
Соединение 222 получали подобно тому, как описано для соединения 221, с использованием 3-метил-3-оксетанамина вместо 2-метилпропан-2-амина. Способ F, Rt: 0,91 мин, масса/заряд: 395,1 (M-H)⁺, точная масса: 396,1. ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,44 (с, 3H) 2,24 (д, J=1,5 Гц, 3H) 4,19 (д, J=6,6 Гц, 2H) 4,62 (д, J=6,2 Гц, 2H) 7,15 (т, J=9,3 Гц, 1H) 7,46-7,55 (м, 2H) 7,63 (дд, J=7,0, 2,6 Гц, 1H) 7,88-7,99 (м, 2H) 8,75 (с, 1H) 10,65 (с, 1H).

Соединение 223



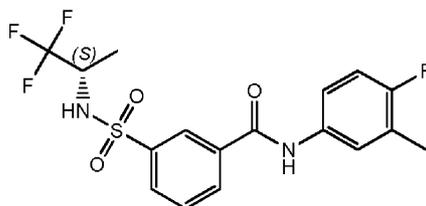
3-Метилзоксолан-3-амина гидрохлорид (165,9 мг, 1,21 ммоль) добавляли в раствор 3-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]бензолсульфонилхлорида (499 мг, 1,096 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (20 мл) при комнатной температуре. Затем Et₃N (381 мкл) по каплям добавляли в реакционную смесь и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (250 мл). Добавляли HCl 0,5н. (50 мл) и слои разделяли. Органический слой снова промывали с помощью NaOH 0,5н. (30 мл). Органический слой сушили на MgSO₄ и выпаривали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂:MeOH 100:0->95:5) и препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм), подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, MeOH) с получением соединения 223 (257 мг) в виде белого твердого вещества после сушки in vacuo при 50°C. Способ F, Rt: 0,93 мин, масса/заряд: 391,2 (M-H)⁺, точная масса: 392,1. ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 1,17 (с, 3H) 1,72 (дт, J=12,8, 7,7 Гц, 1H) 2,14 (ддд, J=12,8, 7,1, 6,0 Гц, 1H) 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H) 3,30-3,40 (м, 1H) 3,61-3,77 (м, 3H) 7,15 (т, J=9,3 Гц, 1H) 7,55-7,64 (м, 1H) 7,69 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H) 7,75 (т, J=7,9 Гц, 1H) 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H) 8,10 (уш.с, 1H) 8,18 (дт, J=7,7, 1,3 Гц, 1H) 8,39 (т, J=1,6 Гц, 1H) 10,49 (уш.с, 1H).

Соединение 225



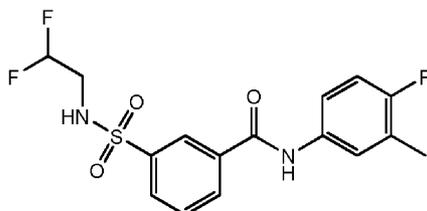
3-[(4-Фтор-3-метилфенил)карбамоил]бензолсульфонилхлорид (0,5 г, 1,53 ммоль) и (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (0,38 г, 3,36 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Затем добавляли диизо-пропилэтиламин (0,66 мл, 3,81 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли 1М HCl (5 мл) и органический слой отделяли, загружали на оксид кремния и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc (100:0:100). Желаемые фракции концентрировали *in vacuo* и сушили в вакуумной печи при 55°C в течение 24 ч с получением соединения 225 (233 мг) в виде белого порошка. Способ F, Rt: 1,05 мин, масса/заряд: 403,1 (M-H)⁺, точная масса: 404,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,01 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 4,06-4,22 (м, 1H), 7,15 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,51-7,63 (м, 1H), 7,67 (дд, J=7,2, 2,3 Гц, 1H), 7,78 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,00-8,10 (м, 1H), 8,16-8,28 (м, 1H), 8,40 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,66 (уш.с, 1H), 10,46 (с, 1H).

Соединение 226



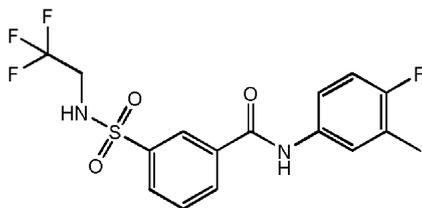
Соединение 226 (416 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 225, с использованием (S)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина вместо (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина. Способ F, Rt: 1,05 мин, масса/заряд: 403,1 (M-H)⁺, точная масса: 404,1.

Соединение 227



Соединение 227 (444 мг) получали подобно тому, как описано в процедуре синтеза S3 (с использованием 2,2-дифторэтиламина в качестве амина), обработка W4. Способ F, Rt: 0,93 мин. масса/заряд: 371,1 (M-H)⁺, точная масса: 372,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,26 (тд, J=15,8, 3,7 Гц, 2H), 6,00 (тт, J=55,2, 3,5 Гц, 1H), 7,14 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,52-7,62 (м, 1H), 7,63-7,70 (м, 1H), 7,77 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,96-8,06 (м, 1H), 8,14-8,25 (м, 1H), 8,30-8,45 (м, 2H), 10,46 (с, 1H).

Соединение 228

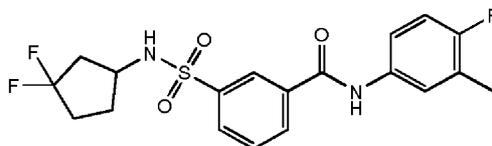


Соединение 228 (238 мг) получали подобно тому, как описано в процедуре синтеза S3 (с использованием 2,2-дифторэтиламина в качестве амина), обработка W4 с последующей препаративной HPLC (SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм). Подвижная фаза (0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, MeOH). Способ F, Rt: 0,97 мин, масса/заряд: 389,1 (M-H)⁺, точная масса: 390,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,74 (кв., J=9,5 Гц, 2H), 7,15 (т, J=9,2 Гц,

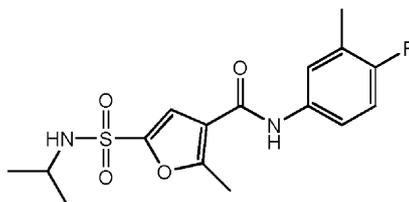
1H), 7,48-7,62 (м, 1H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,77 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,94-8,10 (м, 1H), 8,20 (м, J=8,1 Гц, 1H), 8,37 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,49-9,15 (уш.с, 1H), 10,45 (с, 1H).

Соединение 229



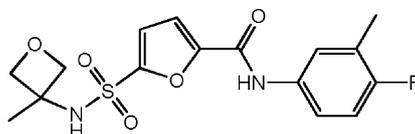
Соединение 243 (239 мг) получали подобно процедуре синтеза S2 (с использованием 3,3-дифторциклопентанамина в качестве амина), обработка W4. Способ F, Rt: 1,03 мин, масса/заряд: 411,2 (M-H)⁺, точная масса: 412,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,50-1,165 (м, 1H), 1,81-2,04 (м, 3H), 2,04-2,23 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 3,63-3,76 (м, 1H), 7,14 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,59 (дт, J=8,1, 3,9 Гц, 1H), 7,65-7,72 (м, 1H), 7,78 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,14 (д, J=6, 8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 10,47 (с, 1H).

Соединение 230



2-Метил-3-фуранкарбоновую кислоту (4,2 г, 32,6 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (100 мл) и охлаждали на ледяной бане до -5°C. Затем по каплям добавляли хлорсульфоновую кислоту (10,85 мл, 163,2 ммоль) со скоростью 0,250 мл/мин. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили на льду и экстрагировали с помощью 2-МеТНФ. Органический слой промывали с помощью солевого раствора, сушили над MgSO₄ и выпаривали досуха с получением неочищенной 5-хлорсульфонил-2-метилфуран-3-карбоновой кислоты (420 мг) в виде коричневого масла. 5-Хлорсульфонил-2-метилфуран-3-карбоновую кислоту (420 мг) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл). Добавляли основание Хунига (0,64 мл, 3,74 ммоль) и изопропиламин (0,478 мл, 5,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток использовали как есть на следующем этапе. Вышеупомянутый остаток растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл), добавляли 4-фтор-3-метиланилин (228 мг, 1,82 ммоль), НАТУ (830 мг, 2,18 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,94 мл, 5,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на оксиде кремния с использованием градиента гептан - EtOAc с получением соединения 230 (174 мг) в виде белого порошка. Способ F, Rt: 1,00 мин, масса/заряд: 353,1 (M-H)⁺, точная масса: 354,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,03 (д, J=6,4 Гц, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,35-3,43 (м, 1H), 7,11 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=7,9, 4,0 Гц, 1H), 7,59-7,69 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,06 (д, J=5,5 Гц, 1H), 9,87 (с, 1H).

Соединение 231



3-Метил-3-оксетанамина гидрохлорид (302,6 мг, 2,45 ммоль) и основание Хунига (1,15 мл, 6,68 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (2 мл), добавляли в раствор метил-5-(хлорсульфонил)-2-фуриата (Thermo Scientific, 500 мг, 2,23 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный остаток использовали как есть. Остаток растворяли в THF (10 мл). LiOH (60,2 мг, 2,514 ммоль) растворяли в H₂O (1 мл), добавляли в реакционную смесь, добавляли MeOH (1 мл) и перемешивали ее в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (25 мл). Добавляли 1M HCl (2,5 мл), а затем добавляли 2-МеТНФ (50 мл). Водный слой удаляли, а органический слой промывали с помощью солевого раствора (50 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением масла, которое использовали как есть на следующем этапе. Масло и НАТУ (573 мг, 1,51 ммоль) перемешивали в CH₂Cl₂ (5 мл) и добавляли 4-фтор-3-метиланилин (157,3 мг, 1,26 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,65 мл, 3,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на оксиде кремния с использованием градиента гептан - EtOAc с

последующей препаративной HPLC (стационарная фаза: RP Vydac Denali C18-10 мкм, 200 г, 5 см), подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN), желаемые фракции собирали, выпаривали, растворяли в MeOH и снова выпаривали. Эту фракцию растирали в MeOH (4 мл), фильтровали и сушили в печи с получением соединения 231 (305 мг) в виде белого твердого вещества. Способ F, Rt: 0,89 мин, масса/заряд: 367,1 (M-H)⁻, точная масса: 368,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,53 (с, 3H), 2,24 (д, J=1,8 Гц, 3H), 4,21 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,61 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,14 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,51-7,57 (м, 1H), 7,60 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 10,34 (с, 1H).

Соединения 232-239 получали путем медленного добавления анилина в нагреваемый с обратным холодильником толуоловый раствор производного 3-хлорсульфонилбензоилхлорида с последующей реакцией с амином в присутствии основания, такого как NEt_3 или DIPEA , как описано выше.

	Структура	Анилин	Амин	Производное 3-хлорсульфонилбензоилхлорида
232		4-фтор-3-метиланилин	3-метил-3-оксетанамин	2-хлор-5-(хлорсульфонил)бензоилхлорид
233		4-фтор-3-(трифторметил)анилин	3-метил-3-оксетанамин	2-хлор-5-(хлорсульфонил)бензоилхлорид
234		3,4-дифторанилин	3-метил-3-оксетанамин	2-хлор-5-(хлорсульфонил)бензоилхлорид
235		3-(дифторметил)-4-фторанилин	3-метил-3-оксетанамин	2-хлор-5-(хлорсульфонил)бензоилхлорид
236		4-фтор-3-метиланилин	(S)-3-аминотетрагидрофурантозилат	5-хлорсульфонил-2-фторбензоилхлорид
237		4-фтор-3-метиланилин	(S)-3-аминотетрагидрофурантозилат	2-бром-5-хлорсульфонилбензоилхлорид
238		4-фтор-3-(трифторметил)анилин	3-метил-3-оксетанамин	5-хлорсульфонил-2-метилбензоилхлорид
239		4-фтор-3-метиланилин	(S)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид	3-хлорсульфонил-4-фторбензоилхлорид
Номер соединения	Способ LC	Rt (мин)	масса/заряд (M-H) ⁻	Точная масса
232	G	1,67	410,8	412,1
233	G	1,83	464,9	466,0
234	G	1,68	414,9	416,0
235	G	1,69	446,9	448,1
236	F	0,90	395,1	396,1
237	F	0,93	457,1	458,0
238	F	1,03	445,1	446,1
239	G	1,64	394,9	396,1

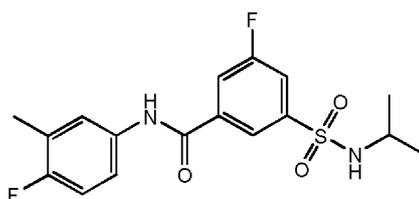
Номер соединения	¹ H-ЯМР
232	¹ H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 10,67 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,96-7,88 (м, 2H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,62 (дд, J=2,6, 7,0 Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,15 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,56 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,17 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,24 (д, J=1,8 Гц, 3H), 1,43 (с, 3H)
233	¹ H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,44 (с, 3H) 4,18 (д, J=6,6 Гц, 2H) 4,57 (д, J=6,0 Гц, 2H) 7,57 (т, J=9,9 Гц, 1H) 7,85 (д, J=8,4 Гц, 1H) 7,91-7,98 (м, 2H) 8,02 (д, J=2,2 Гц, 1H) 8,20 (дд, J=6,2, 2,6 Гц, 1H) 8,58 (с, 1H) 11,06 (с, 1H)
234	¹ H ЯМР (360 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,64 (с, 3H) 4,37 (д, J=6,5 Гц, 2H) 4,66 (д, J=6,5 Гц, 2H) 5,74 (с, 1H) 7,09-7,24 (м, 2H) 7,59 (д, J=8,2 Гц, 1H) 7,70 (ддд, J=11,8, 7,0, 2,4 Гц, 1H) 7,88 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H) 8,19 (д, J=2,2 Гц, 1H) 8,30 (с, 1H)
235	¹ H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,44 (с, 3H) 4,18 (д, J=6,2 Гц, 2H) 4,57 (д, J=6,2 Гц, 2H) 7,26 (т, J=54,2 Гц, 1H) 7,36-7,46 (м, 1H) 7,84 (д, J=8,4 Гц, 2H) 7,91 (д, J=2,2 Гц, 1H) 8,00 (д, J=2,2 Гц, 1H) 8,03-8,10 (м, 1H) 8,58 (с, 1H) 10,95 (с, 1H)
236	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,57-1,70 (м, 1H), 1,87-2,04 (м, 1H), 2,25 (д, J=1,0 Гц, 3H), 3,38 (м, 1H), 3,54-3,81 (м, 4H), 7,15 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 1H), 7,57-7,72 (м, 2H), 7,95-8,20 (ддд, J=8,6, 4,6, 2,4 Гц, 1H), 8,06-8,19 (м, 2H), 10,60 (с, 1H)
237	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,60-1,70 (м, 1H), 1,89-2,00 (м, 1H), 2,24 (д, J=1,6 Гц, 3H), 3,38 (дд, J=8,9, 4,4 Гц, 1H), 3,55-3,62 (м, 1H), 3,63-3,67 (м, 1H), 3,68-3,72 (м, 1H), 3,73-3,80 (м,

	¹ H), 7,14 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,49 (ддд, J=8,9, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=6,9, 2,4 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,12 (уш.с, 1H), 10,63 (с, 1H)
238	¹ H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,42 (с, 3H) 2,46 (с, 3H) 4,14 (д, J=6,2 Гц, 2H) 4,56 (д, J=6,2 Гц, 2H) 7,51-7,59 (м, 2H) 7,84 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H) 7,89 (д, J=1,8 Гц, 1H) 7,95-8,02 (м, 1H) 8,24 (дд, J=6,6, 2,6 Гц, 1H) 8,42 (с, 1H) 10,87 (с, 1H)
239	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,65-1,74 (м, 1H), 1,90-2,00 (м, 1H), 2,25 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,41 (дд, J=8,9, 4,7 Гц, 1H), 3,57-3,77 (м, 3H), 3,83-3,91 (м, 1H), 7,14 (дд, J=9,2 Гц, 1H), 7,54-7,61 (м, 1H), 7,61-7,69 (м, 2H), 8,29 (ддд, J=8,5, 4,6, 2,3 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 8,44 (уш.с, 1H), 10,47 (с, 1H)

Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин. Соединение 232: пик при 169,6°C.

Оптическое вращение: соединение 236: $[\alpha]_D^{20} = -5,83$ (с 0,67% вес./об., MeOH).

Соединение 240



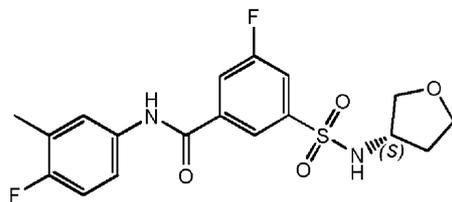
SOCl₂ (20,1 мл, 277,2 ммоль) медленно добавляли в воду (125 мл), охлаждали до 5°C, поддерживая температуру от 4 до 7°C (добавление занимало приблизительно 1,5 ч). Затем раствор выдерживали при перемешивании в течение ночи, при этом температуре позволяли медленно достичь комнатной температуры.

Затем в раствор добавляли хлорид меди(I) (76,6 мг, 0,774 ммоль) и охлаждали его до -10°C (баня с сухим льдом/ацетоном) (с получением раствора А). В другую колбу, охлажденную до 0°C, по каплям добавляли HCl (37% в H₂O, 65 мл) к 3-амино-5-фторбензойной кислоте (10 г, 64,46 ммоль), выдерживали температуру ниже 20°C. Эту взвесь охлаждали до -10°C (баня с сухим льдом/ацетоном) и очень медленно во взвесь добавляли раствор нитрита натрия (4,803 г, 69,62 ммоль) в H₂O (20 мл) (1 капля/5 с), поддерживая температуру ниже -5°C.

После добавления обеспечивали нагревание оранжевой смеси до -2°C в течение 5 мин, затем обратно охлаждали до -15°C (раствор В). Затем порциями добавляли раствор В (пластиковой пипеткой) в раствор А, охлаждали до -10°C. После добавления (~30 мин) реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Полученное оранжевое твердое вещество фильтровали и промывали водой (2×25 мл) с получением 3-хлорсульфонил-5-фторбензойной кислоты в виде оранжевого твердого вещества (сушили при 35°C in vacuo). Медленно добавляли Et₃N (1,22 мл, 8,8 ммоль) в раствор 3-хлорсульфонил-5-фторбензойной кислоты (525 мг, 2,2 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (10 мл). Затем изопропиламин (198 мкл, 2,42 ммоль) по каплям добавляли при комнатной температуре в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Коричневую реакционную смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ и воды. Добавляли HCl 1н. до pH 2. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органический слой сушили на MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением 3-фтор-5-(изопропилсульфамойл)бензойной кислоты в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. NATU (356,7 мг, 0,94 ммоль) добавляли в раствор неочищенной 3-фтор-5-(изопропилсульфамойл)бензойной кислоты (190 мг), 4-фтор-3-метиланилина (78,3 мг, 0,625 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (326,8 мкл, 1,88 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂, промывали с помощью HCl 0,5н., фильтровали на Extrelut NT3 и выпаривали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Grace Resolv 12 г, элюент:

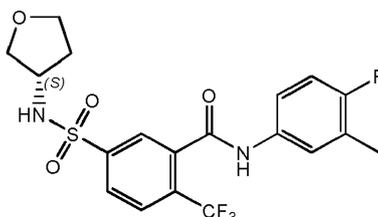
CH₂Cl₂:MeOH 100:0→95:5) с получением соединения 240 (136 мг) в виде белого твердого вещества, сушили при 50°C in vacuo. Способ G, Rt: 1,87 мин, масса/заряд: 366,9 (M-H)⁻, точная масса: 368,1. ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,97 (д, J=6,2 Гц, 6H) 2,25 (д, J=1,5 Гц, 3H) 3,30-3,39 (м, 1H), 7,16 (т, J=9,3 Гц, 1H) 7,55-7,62 (м, 1H) 7,67 (дд, J=7,1, 2,4 Гц, 1H) 7,83 (дт, J=8,0, 1,9 Гц, 1H) 7,88 (д, J=7,0 Гц, 1H) 8,08 (дт, J=9,3, 1,7 Гц, 1H) 8,22 (с, 1H) 10,52 (с, 1H).

Соединение 241



Соединение 241 получали подобно тому, как описано для соединения 240, с использованием (S)-3-аминотетрагидрофурантозилата вместо изопропиламина. Способ G, Rt: 1,70 мин, масса/заряд: 394,9 (M-H)⁻, точная масса: 396,1. ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,55-1,67 (м, 1H) 1,93 (дкв., J=12,8, 7,4 Гц, 1H) 2,25 (д, J=1,8 Гц, 3H) 3,37 (дд, J=9,0, 4,2 Гц, 1H) 3,55-3,75 (м, 3H) 3,75-3,85 (м, 1H) 7,16 (т, J=9,1 Гц, 1H) 7,56-7,62 (м, 1H) 7,67 (дд, J=7,3, 2,6 Гц, 1H) 7,82-7,88 (м, 1H) 8,08-8,13 (м, 1H) 8,20-8,25 (м, 2H) 10,53 (с, 1H).

Соединение 242



Соединение 237 (400 мг, 0,87 ммоль) растворяли в смеси DMF (2,5 мл) и N-метилпирролидине (0,12 мл), содержащей йодид меди(I) (45,43 мг, 0,24 ммоль) и 2,2-дифтор-2-фторсульфонилуксусной кислоты сложный метиловый эфир (0,21 г, 1,09 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли излишек 2,2-дифтор-2-фторсульфонилуксусной кислоты сложного метилового эфира (0,21 г, 1,09 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) добавляли в реакционную смесь. Затем ее экстрагировали с использованием EtOAc (3×15 мл). Объединенные экстракты высушивали на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на оксиде кремния (градиент элюирования: этилацетат:гептан от 0 до 100%). Все желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а затем сушили при 50°C в вакуумной печи в течение ночи с получением соединения 242 (314 мг) в виде белого порошка. Способ G, Rt: 1,73 мин, масса/заряд: 445,0 (M-H)⁻, точная масса: 446,1.

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

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

Для анализа в отношении противовирусной активности клетки обрабатывали дважды в течение трех дней с помощью серийно разведенного соединения в 96-луночных планшетах в двух повторностях. После 6 дней обработки противовирусную активность определяли путем количественного подсчета очищенной ДНК HBV от секретированных вирионов с применением PCR в реальном времени и HBV-специфичного набора праймеров и зонда.

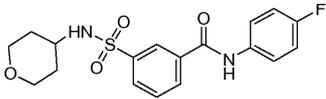
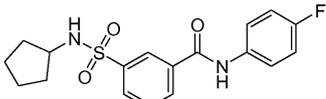
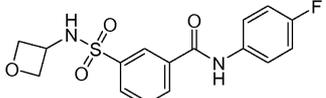
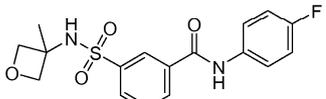
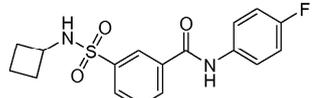
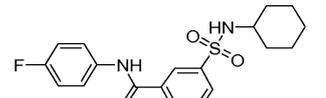
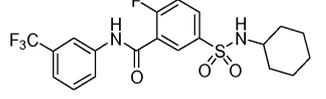
Цитотоксичность соединений тестировали на клетках HepG2 с применением CellTiter-Blue, при таком же времени инкубации и диапазоне доз, что и в анализе с HepG2.2.15.

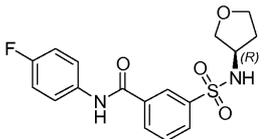
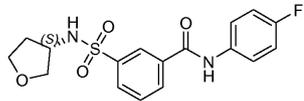
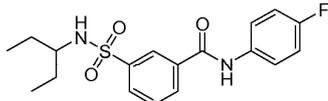
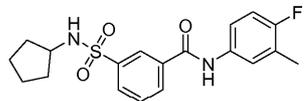
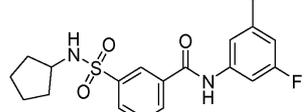
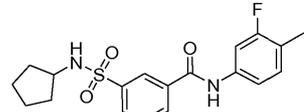
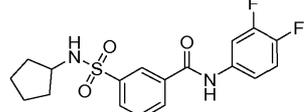
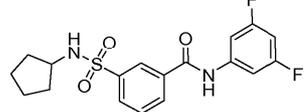
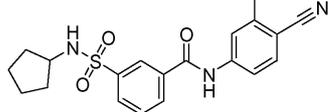
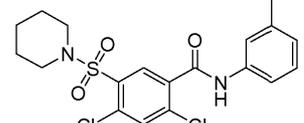
Активность против HBV также измеряли с применением клеточной линии HepG2.117, стабильно индуцибельно продуцирующей HBV клеточной линии, которая реплицирует HBV в отсутствие доксициклина (система Tet-off). Для анализа в отношении противовирусной активности индуцировали репликацию HBV с последующей обработкой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

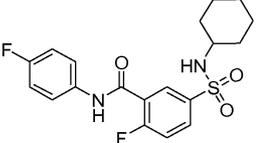
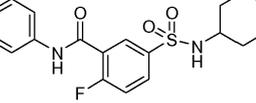
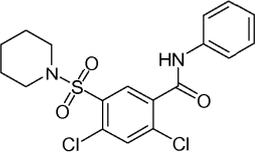
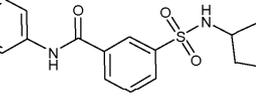
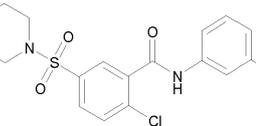
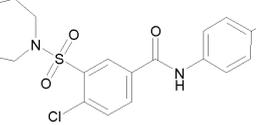
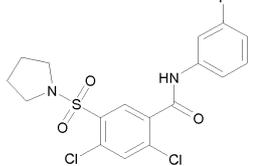
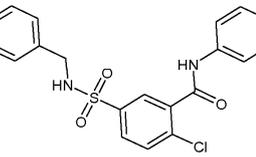
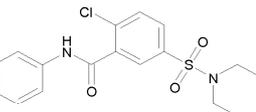
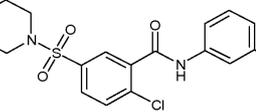
Цитотоксичность соединений тестировали с применением клеток HepG2, инкубируемых в течение

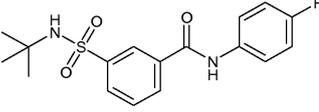
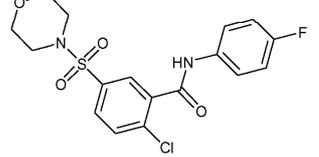
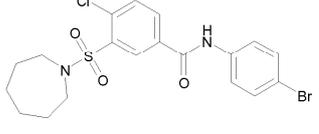
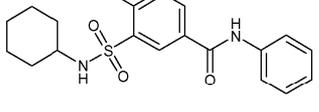
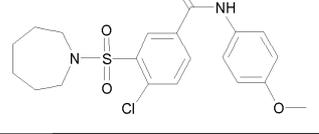
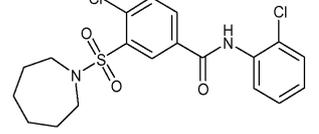
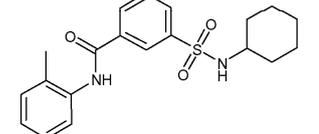
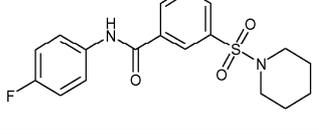
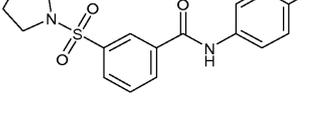
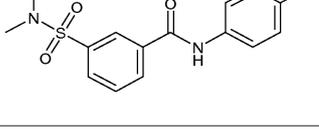
4 дней в присутствии соединений. Жизнеспособность клеток оценивали с использованием анализа с реззурином. Результаты представлены в табл.1.

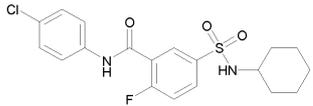
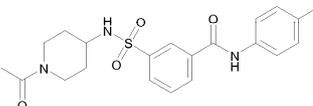
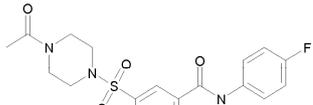
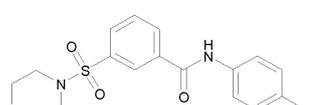
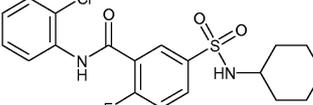
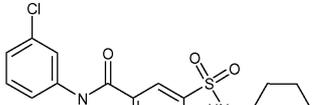
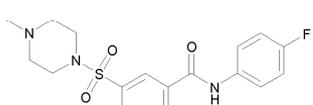
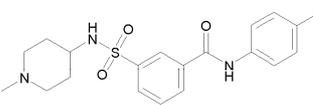
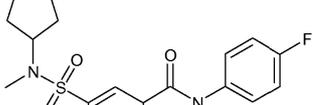
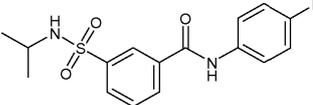
Таблица 1

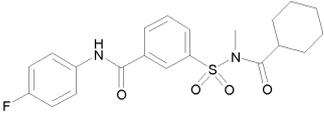
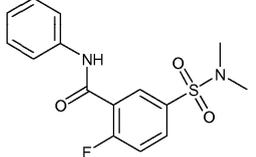
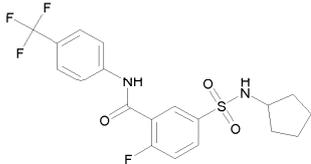
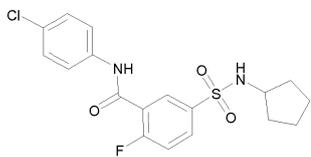
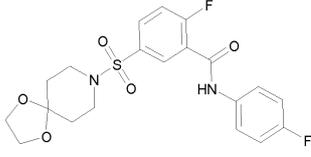
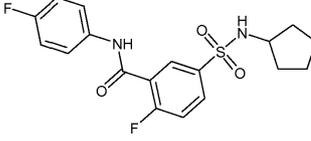
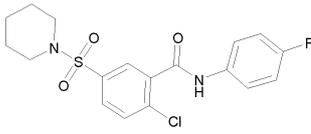
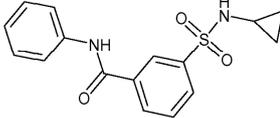
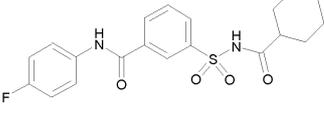
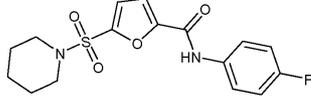
Структура	№ соед.	НерG2 2,15 EC50 (мкМ)	НерG2 6 дней CC50 (мкМ)	НерG2 117 EC50 (мкМ)	НерG2 4 дней CC50 (мкМ)
	1	0.93		1.67	>100
	2	0.47		0.56	32.7
	3	2.10		3.05	>100
	4	0.96		0.93	>100
	5	0.83		0.90	57.7
	6			0.58	>25
	7	0.66	-	0.56	11.4

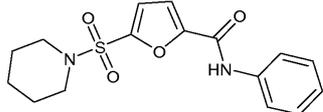
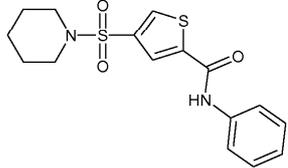
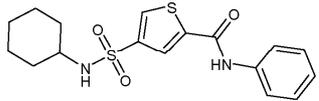
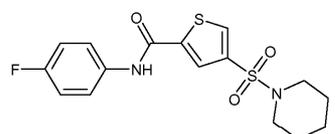
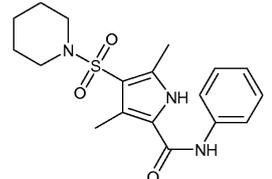
	8	1.18		2.03	>100
	9	0.54		1.36	>100
	10	0.75		3.63	40.3
	11	0.10		0.42	19.6
	12	0.11		1.51	13.3
	13	1.99		15.31	13.8
	14	0.09		0.36	11.7
	15	0.28		0.78	10.1
	16	1.21		2.8	10.3
	17	0.56		2.65	>100

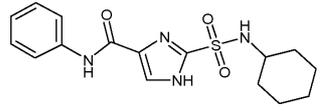
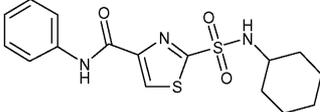
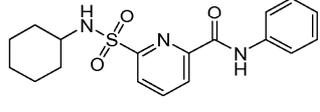
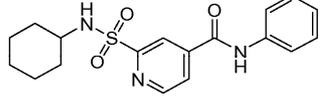
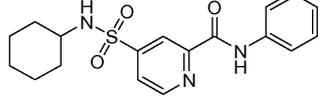
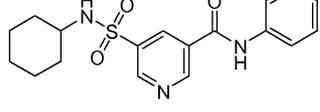
	18	0.78	51.6	1.30	>50
	19	0.66	42.5	0.60	>25
	20	0.50	>25	1.00	79.6
	21	0.60	27.2	0.76	41.1
	22	0.52	>25		
	23	0.66	17.0	1.30	19.6
	24	0.79	>25		
	25	0.80	>25	1.02	>6.25
	26	1.04	>25		
	27	1.13	>25		

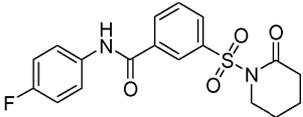
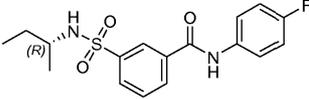
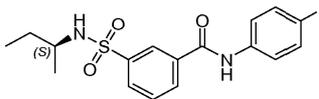
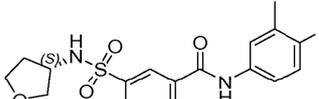
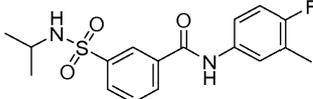
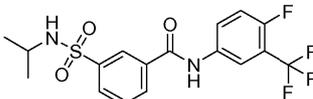
	28	1.24		2.28	52.5
	29	1.39	>25		
	30	1.67	>25		
	31	2.23	16.4		
	32	2.59	9.9	4.58	>25
	33	3.56	>25		
	34	4.18	>25		
	35	4.50		2.70	70.4
	36	4.53		3.03	97.0
	37	5.02		2.99	>100

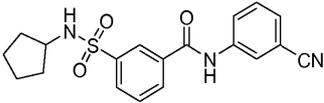
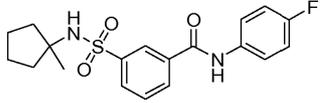
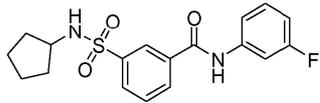
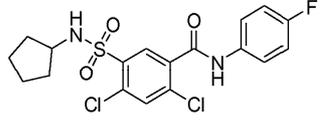
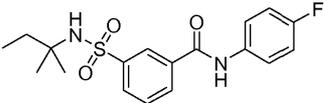
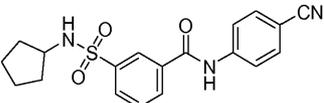
	38	<6.25	18.4	15.54	22.10
	39	6.77		4.68	>100
	40	7.10		6.29	>100
	41	8.49	-	10.95	>100
	42	11.64	37.2	>25	
	43	15.13	36.3	>25	>25
	44	26.49		11.08	>100
	45	59.33		16.03	>100
	46	2.61		11.09	23.8
	47	0.74		0.96	57.5

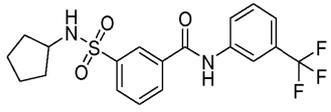
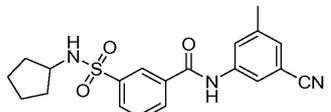
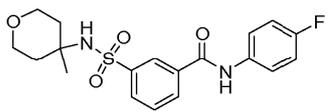
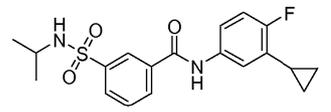
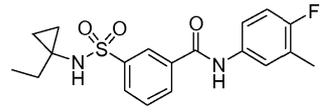
	48	2.92		1.88	97.2
	49	13.4		9.15	>100
	50	45.9		15.80	11.3
	51	3.98		9.44	20.8
	52	1.94		2.44	>50
	53	0.36		0.44	>50
	54	1.63		1.55	>50
	55	3.06		3.26	>100
	56	1.64		5.45	>100
	57	15.53		12.74	52.1

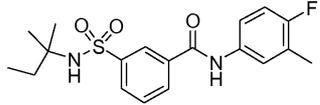
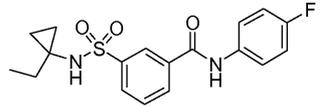
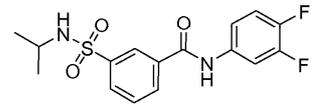
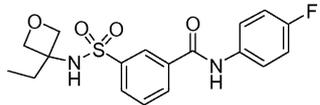
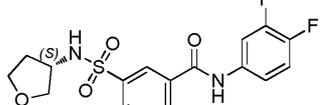
	58	14.62		19.94	62.5
	59	12.79		19.27	46.7
	60	0.85		0.67	29.1
	61	7.07		15.44	35.7
	62	7.06		10.07	>50

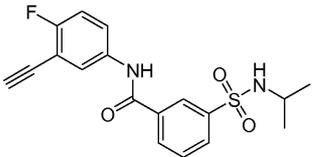
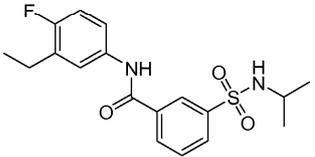
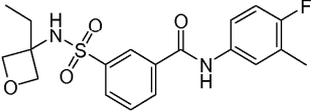
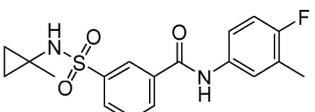
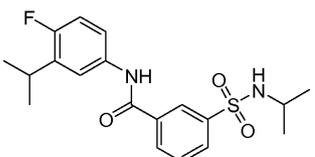
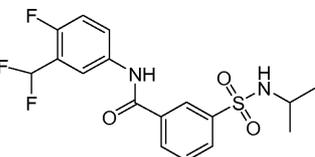
	63	9.94		21.12	>100
	64			7.83	>25
	65	10.76		>25	35.3
	66	4.27		14.49	>100
	67	11.10		18.55	>100
	68	18.60		>25	68.0

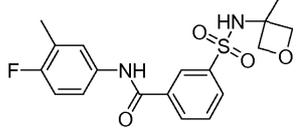
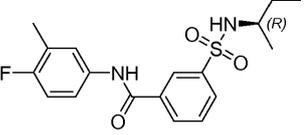
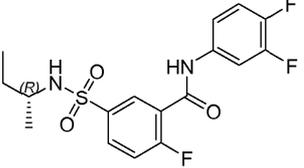
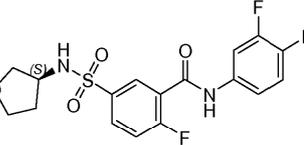
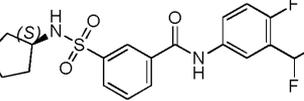
	69	3.90		10.38	>25
	70	0.34		0.89	>25
	71	0.75		8.63	>25
	72	0.12		0.37	>25
	73	0.073		0.15	>25
	74	0.64		0.53	>25

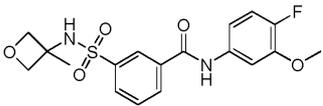
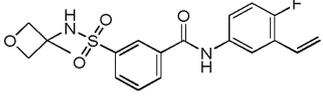
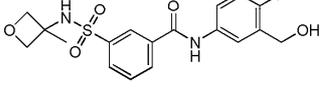
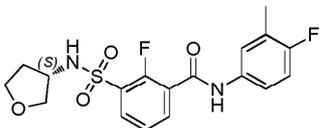
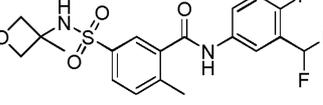
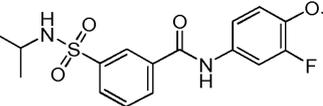
	75	0.39		0.82	>25
	76	0.72		2.5	>25
	77	0.27		0.43	>25
	78	0.90		0.65	>25
	79	0.96		1.69	>25
	80	8.4		17.9	>25

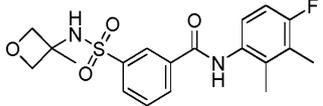
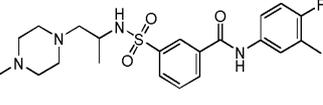
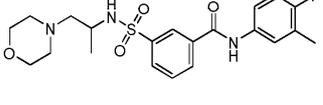
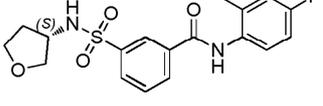
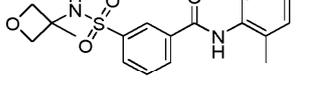
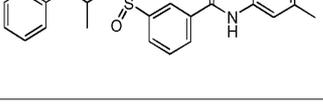
	81	0.24		0.81	15.3
	82	1.20		3.13	>25
	83	1.04		1.23	>25
	84	0.32		0.91	>25
	85	0.05		0.38	>25

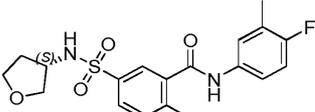
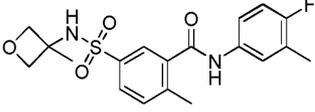
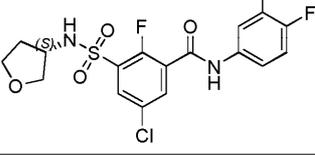
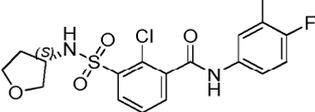
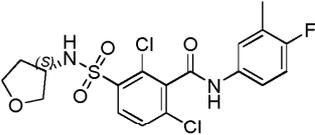
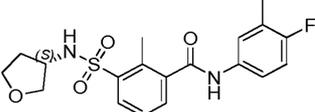
	86	0.14		0.11	>25
	87	0.41		0.89	>25
	88	0.21		0.40	>25
	89	0.54		0.72	>25
	90	0.38		0.51	>25

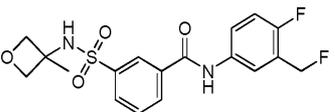
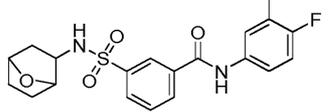
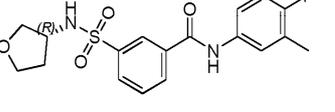
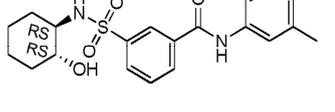
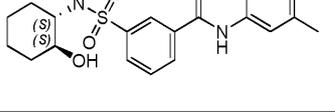
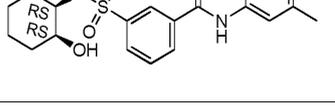
	91	0.53		0.77	>25
	92	0.31		2.59	>25
	93	0.07		0.22	>25
	94	0.15		0.23	>25
	95	1.4		2.79	>25
	96	0.10		0.29	>25

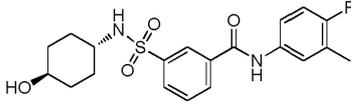
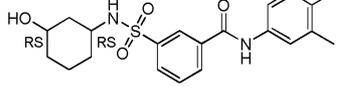
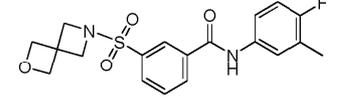
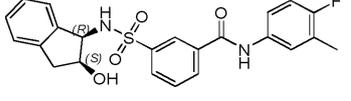
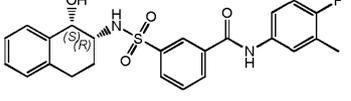
	97	0.12		0.37	>25
	98	0.10		0.31	>25
	99	0.09		0.46	>25
	100	0.13		0.43	>25
	101	0.43		1.51	>25
	102	0.18		0.33	>25

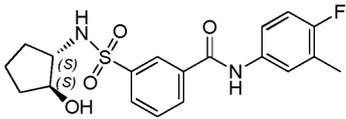
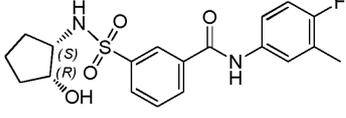
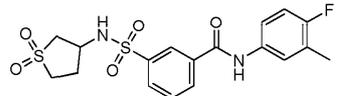
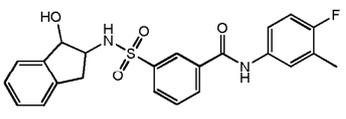
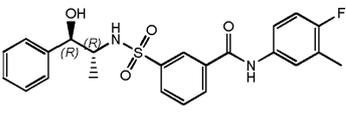
	109	1.23		2.53	>25
	110	0.66		0.85	>25
	111	4.48		1.48	>25
	112	0.03		0.14	>25
	113	0.15		0.18	>25
	114	1.35		3.15	>25

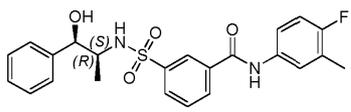
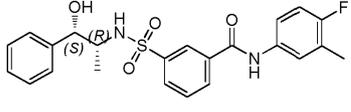
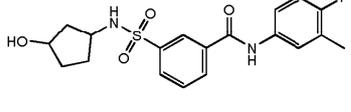
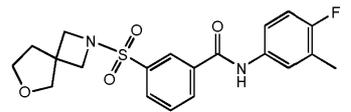
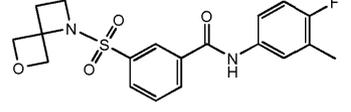
	115	2.74		1.65	>25
	116	1.94		0.90	>25
	117	0.88		0.50	>25
	118	3.63		1.91	>25
	119	3.06		1.91	>25
	120	0.53		0.51	>25

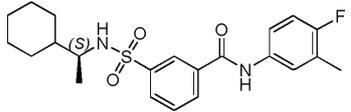
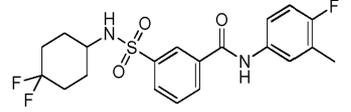
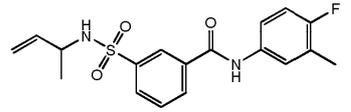
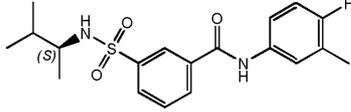
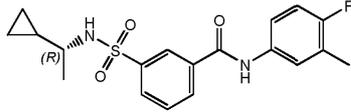
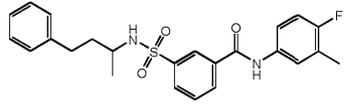
	121	0.16		0.13	>25
	122	0.13		0.18	>25
	123	0.15		0.3	>25
	124	0.33		0.68	>25
	125	1.44		1.15	>25
	126	1.38		0.89	>25

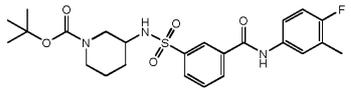
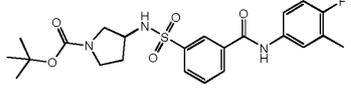
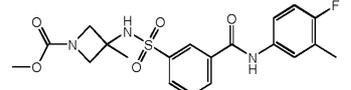
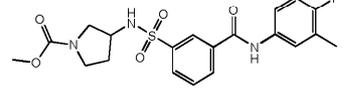
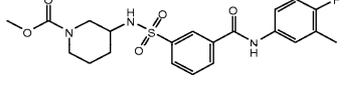
	127	0.23		0.58	>25
	128	0.23		0.54	>25
	129	0.35		0.78	>25
	130	0.88		1.03	>25
	131	2.63		1.74	>25
	132	0.59		0.73	>25

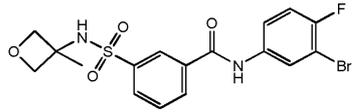
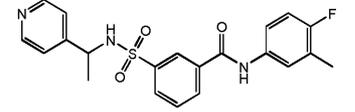
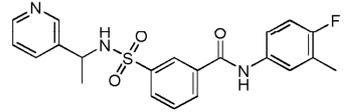
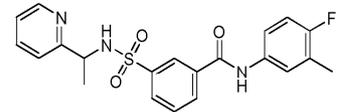
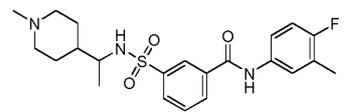
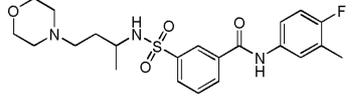
	133	0.60		1.69	>25
	134	0.18		0.57	>25
	134a	0.66		0.72	
	134b	0.57		0.20	
	134c	0.49		0.38	
	134d	0.25		1.22	
	135	0.56		0.36	>25
	136	0.47		0.81	>25
	137	0.66		0.92	23.7

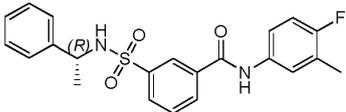
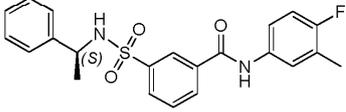
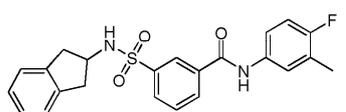
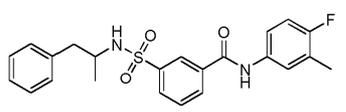
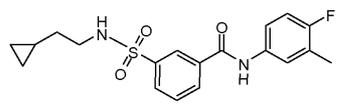
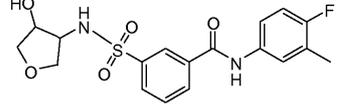
	138	1.28		2.27	>25
	139	1.00		1.75	>25
	140	1.10		1.12	>25
	141	0.36		0.60	>25
	141a	0.70		1.65	>25
	141b	0.27		0.23	>25
	141c	0.17		0.29	>25
	141d	0.56		1.14	>25
	142	0.14		0.56	>25

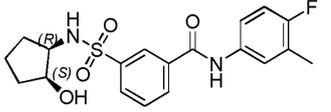
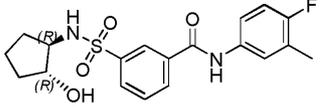
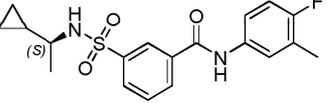
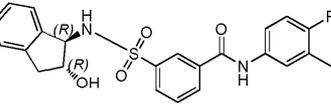
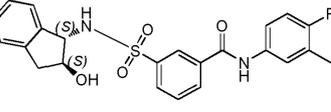
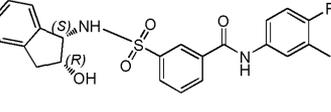
	143	0.91		2.66	>25
	144	0.13		0.24	>25
	145	0.22		0.27	>25
	145a	0.14		0.21	>25
	145b	0.44		0.58	>25
	145c	0.34		0.34	>25
	145d	0.40		0.64	>25
	146	0.45		0.42	>25
	147	0.26		0.15	>25

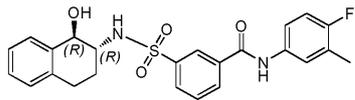
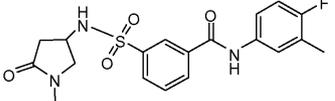
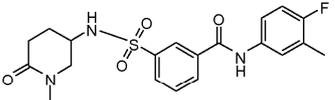
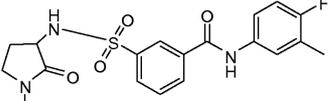
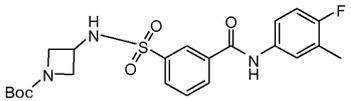
	148	0.90		3.11	18.2
	149	0.22		0.73	20.8
	150	0.10		0.73	>25
	151	0.66		2.74	>25
	152	<0.1		0.57	>25
	153	0.22		0.25	>25

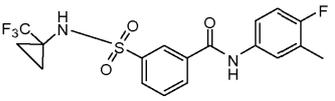
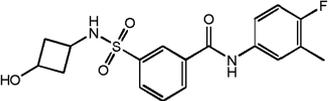
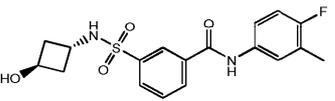
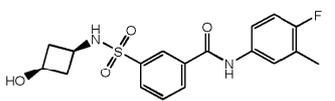
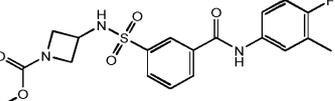
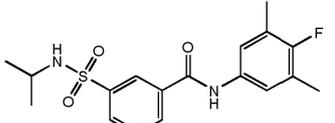
	155	0.36		0.81	>25
	156	0.19		0.21	>25
	157	0.13		0.23	>25
	158	0.15		0.50	>25
	159	0.15		0.30	>25
	159a	0.17		0.86	
	159b	0.16		0.23	

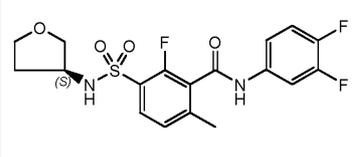
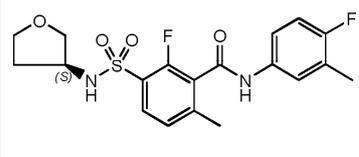
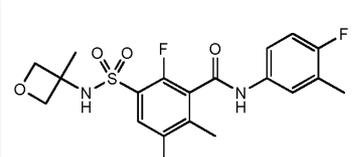
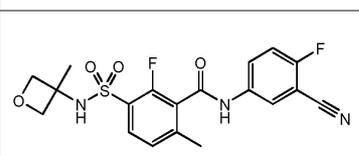
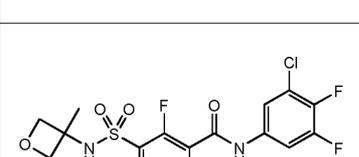
	160	0.20		0.69	>25
	161	0.20		0.35	>25
	162	0.17		1.26	>25
	163	0.53		8.53	>25
	164	3.71		0.97	>25
	165	0.71		0.36	>25

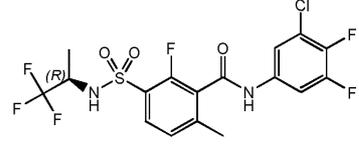
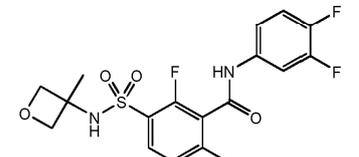
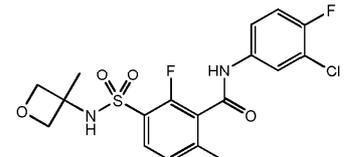
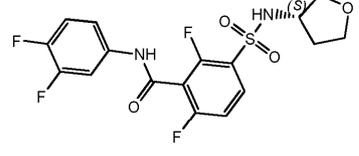
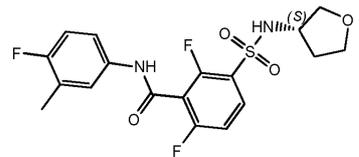
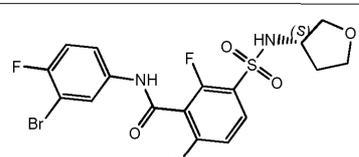
	166	0.19		2.39	14.6
	167	0.62		9.84	>25
	168	0.27		0.37	11.8
	169	0.24		1.41	14.9
	170	0.26		0.45	>25
	171	0.79		4.39	>25

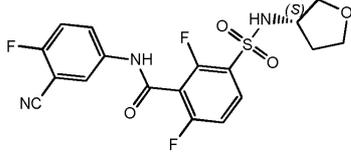
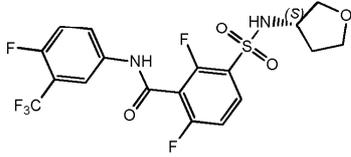
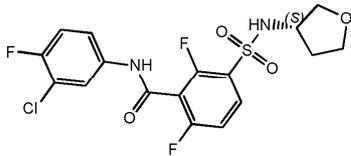
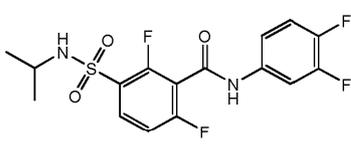
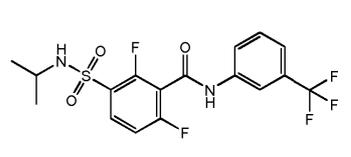
	172	0.26		0.61	>25
	173	0.37		0.36	>25
	174	0.47		2.84	>25
	175	0.23		0.15	>25
	176	0.62		0.56	>25
	177	0.77		0.72	>25

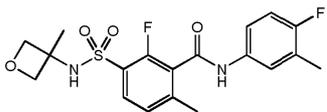
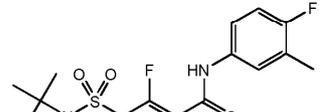
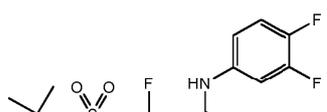
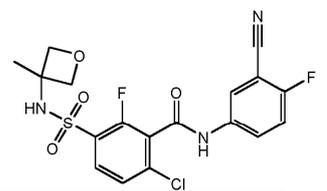
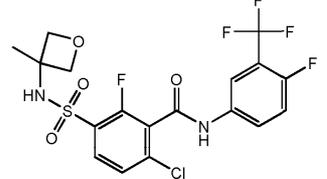
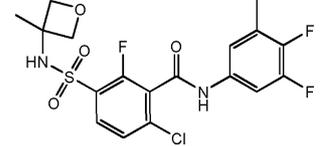
	178	0.75		2.54	>25
	179	0.21		0.44	>25
	179a	0.38		0.25	>25
	179b	1.11		1.84	>25
	180	0.76		1.30	>25
	181	2.59		2.04	>25
	182	0.31		0.88	>25

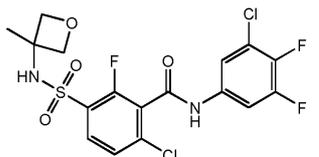
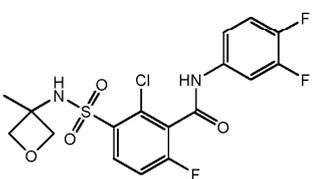
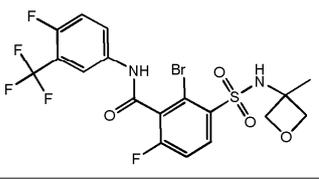
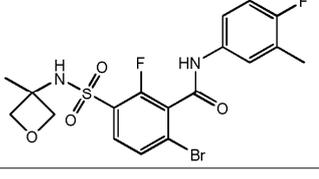
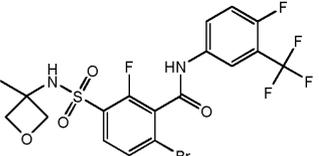
	183	0.08		0.84	>25
	184	0.15		0.40	>25
	184a	0.31		0.77	>25
	184b	0.30		0.33	>25
	185	0.22		0.62	>25
	186	0.20		1.34	>25

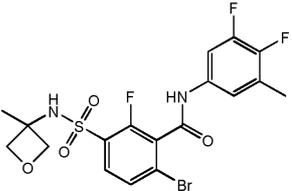
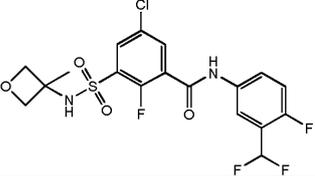
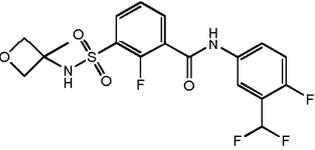
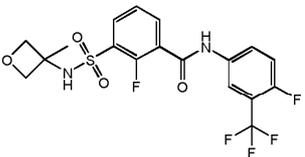
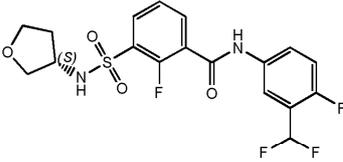
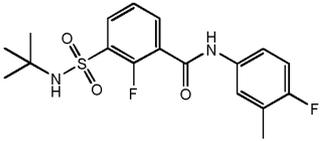
	187			0.95	>25
	188			0.24	>25
	189			0.35	>25
	190			0.27	>25
	191	0.33		0.36	>25
	192			0.19	>25

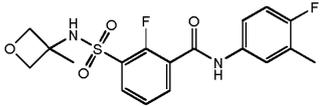
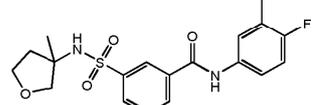
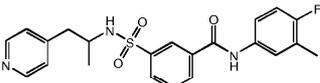
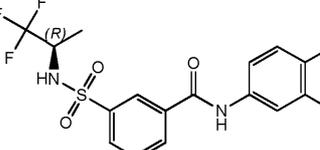
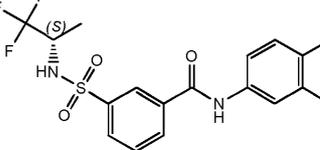
	193			0.10	13.5
	194	0.38		0.31	>25
	195	0.27		0.18	>25
	196	0.13		0.07	>25
	197			0.09	>25
	198			0.15	>25

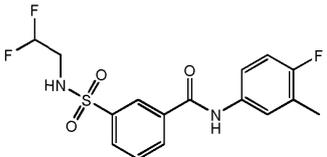
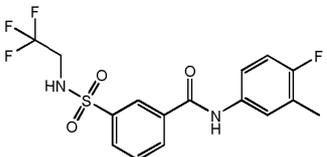
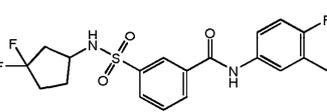
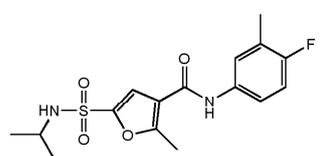
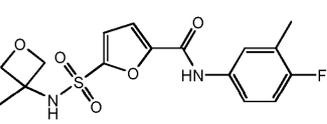
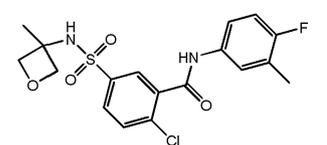
	199			0.43	>25
	200			0.45	>25
	201	0.06		0.06	>25
	202			0.11	>25
	203			0.24	16.7

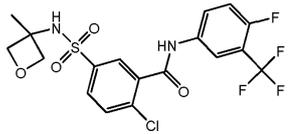
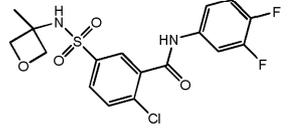
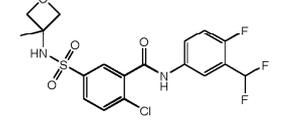
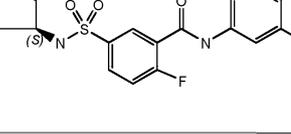
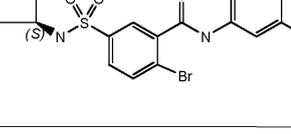
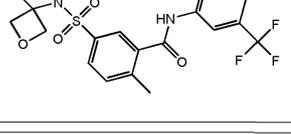
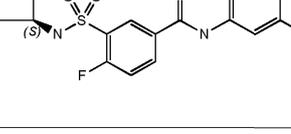
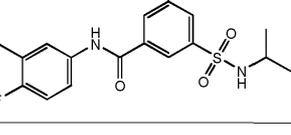
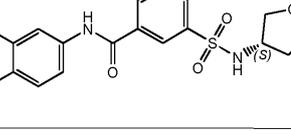
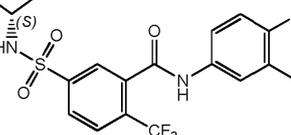
	204			0.09	>25
	205			0.35	>25
	206			0.64	>25
	207			>1	>25
	208			>1	>25
	209			0.15	>25

	210			0.46	>25
	211			0.65	>25
	212			7.3	>25
	213			0.28	>25
	214			>1	>25
	215			>1	>25

	216			0.29	>25
	217	0.20		0.60	>25
	218	0.12		0.10	>25
	219			0.46	>25
	220	0.11		0.09	>25
	221			0.13	>25

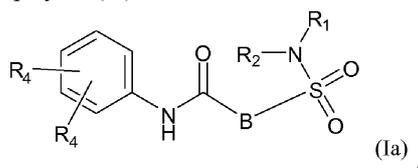
	222	0.05		0.10	>25
	223			0.21	>25
	224	0.16		0.76	>25
	225	0.09		1.34	>25
	226	0.27		1.9	>25

	227	0.16		0.71	>25
	228	0.17		1.19	>25
	229	0.20		0.49	>25
	230	0.73		1.52	>25
	231	0.21		0.32	>25
	232			0.31	>25

	233	>1		>1	>25
	234	0.72		0.34	>25
	235	0.83		0.33	>25
	236	0.48		1.58	>25
	237	0.43		0.13	>25
	238	0.61		0.50	>25
	239	0.48		0.53	>25
	240	0.40		2.86	>25
	241	0.38		1.79	>25
	242	1.91		1.80	>25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы (Ia)



или его стереоизомерной или таутомерной формы, где

В представляет собой моноциклическое 5-6-членное ароматическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 5-6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R₁ представляет собой водород;

R₂ представляет собой C₁-C₆алкил; -C₁-C₃алкил- (3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N); бензил; C(=O)R₅; CFH₂; CF₂H; CF₃ или 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C₁-C₆алкил замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

или R₁, R₂ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]децильный фрагмент или 5-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько дополнительных гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 5-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

каждый R₄ независимо выбран из водорода, фтора, C₁-C₄алкилокси, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ или 3-5-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O и N, где по меньшей мере один R₄ представляет собой фтор, C₁-C₃алкил или циклопропил;

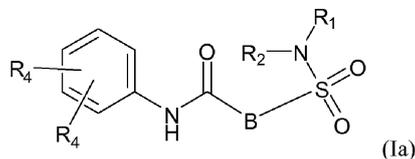
R₅ представляет собой C₁-C₆алкил, CFH₂, CF₂H, CF₃ или 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения инфекции, вызываемой HBV, у млекопитающего.

2. Применение по п.1, где В представляет собой фенил или тиофен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃.

3. Соединения формулы (Ia)



или его стереоизомерная или таутомерная форма, где

В представляет собой моноциклическое 5-6-членное ароматическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 5-6-членное ароматическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R₁ представляет собой водород;

R₂ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃; бензил; C(=O)R₅; CFH₂; CF₂H; CF₃; 3-7-членное насыщенное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или не-

сколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃; 3-7-членный насыщенный циклический углеводород, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃; или -C₁-C₃алкил- (3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N), где 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

или R₁, R₂ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько дополнительных гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 5-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

каждый R₄ независимо выбран из водорода, фтора, C₁-C₄алкилокси, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ или 3-5-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O и N;

R₅ представляет собой C₁-C₆алкил, CFH₂, CF₂H, CF₃ или 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

4. Соединение по п.3, где R₂ представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

или R₁, R₂ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное насыщенное кольцо, содержащее один или несколько дополнительных гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 5-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃.

5. Соединение по п.3 или 4, где R₂ представляет собой 4-7-членное насыщенное кольцо, содержащее атом углерода и один или несколько атомов кислорода, при этом такое 4-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃.

6. Соединение формулы (I) по п.3, где

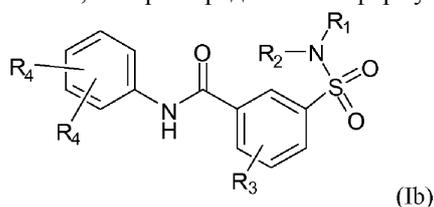
R₂ представляет собой C₁-C₃алкил-R₆ или 4-7-членное насыщенное кольцо, состоящее из атомов углерода и одного или нескольких гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O или S, при этом такое 4-7-членное насыщенное кольцо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)-C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃;

каждый R₄ независимо выбран из водорода, фтора, C₁-C₄алкилокси, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃ или 3-5-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O и N; и

R₆ представляет собой 4-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O или S, при этом такое 4-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора, C₁-C₄алкилокси, оксо, C(=O)C₁-C₃алкила, C₁-C₄алкила, OH, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃.

7. Соединение по любому из пп.3-6, где В представляет собой фенил или тиофен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, CN, CFH₂, CF₂H и CF₃.

8. Соединение по любому из пп.3-7, которое представлено формулой (Ib)



где R_1 , R_2 , R_4 определены в любом из предыдущих пунктов, а R_3 выбран из группы, включающей водород, фтор, C_1 - C_3 алкил, CN, CFH_2 , CF_2H и CF_3 .

9. Соединение по любому из пп.3-8, где один R_4 в пара-положении представляет собой фтор, а другой R_4 в мета-положении представляет собой метил.

10. Соединение по любому из пп.3-9, где R_3 представляет собой фтор.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.3-10 и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Комбинированный препарат для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении инфекций, вызываемых HBV, содержащий: (a) терапевтически эффективное количество соединения формулы (Ia) или (Ib) по любому из пп.3-10 и (b) другой ингибитор HBV, выбранный из интерферона- α (IFN- α), пегилированного интерферона- α , ЗТС или адефовира.

