(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 040608 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.07.05

(21) Номер заявки
201892450

(22) Дата подачи заявки
2017.04.26

(51) Int.Cl.
C07D 213/85 (2006.01) *C07D 207/333* (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) *C07D 207/416* (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01) *C07D 213/40* (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01) *C07D 213/61* (2006.01)
C07D 231/18 (2006.01) *C07D 213/64* (2006.01)
C07D 233/16 (2006.01) *C07D 213/65* (2006.01)
C07D 233/61 (2006.01) *C07D 213/74* (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01) *C07D 231/38* (2006.01)
C07D 233/68 (2006.01) *C07D 231/56* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 239/30* (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01) *C07D 249/06* (2006.01)
C07C 311/40 (2006.01) *C07D 249/18* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 249/20* (2006.01)
C07D 237/08 (2006.01) *C07D 263/32* (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) *C07D 271/04* (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01) *C07D 275/02* (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) *C07D 277/26* (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01) *C07D 277/34* (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) *C07D 277/56* (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01) *C07D 213/60* (2006.01)
C07D 249/10 (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 249/14 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 25/02* (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)

(54) АРОМАТИЧЕСКИЕ СУЛЬФОНАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(31) **16167996.4**
(32) **2016.05.03**
(33) **EP**
(43) **2019.05.31**
(86) **PCT/EP2017/059882**
(87) **WO 2017/191000 2017.11.09**

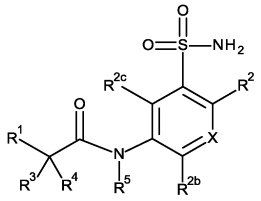
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙЕР ФАРМА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Изобретатель:
Вернер Штефан, Меш Штефани, Клеве Арвед, Бройер Нико, Херберт Саймон Энтони, Кох Маркус (DE), Даллёф Хенрик (SE), Осмерс Марен (DE), Хардейкер Элизабет (GB), Лищинский Антон (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(56) WO-A1-2016198374
WO-A1-2015005467

(57) Замещенные ароматические сульфонамиды формулы (I)



(I),

фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для производства фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний.

040608 B1

Область применения изобретения

Изобретение относится к замещенным ароматическим сульфонамидам формулы (I), как описано и определено в настоящем патенте, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений для производства фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний. Настоящее изобретение, как описано и определено в настоящем патенте, относится к фармацевтическим композициям, содержащим активный компонент, который является антагонистом или отрицательным аллостерическим модулятором P2X4. Такие соединения применяются для производства фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний, в частности, у млекопитающих, таких как, но не ограничиваясь, связанные с болью заболевания, или для лечения или профилактики боли или нейронального повреждения и воспаления в головном или спинном мозге, или артрита или синдромов спондилита (острых и хронических), боли, вызванной воспалением, невропатической боли, тазовой боли, боли, связанной со злокачественным новообразованием, боли, связанной с эндометриозом, а также эндометриоза как такового, злокачественного новообразования как такового, рассеянного склероза как такового, повреждения спинного мозга или ишемического повреждения головного мозга как такового, в качестве единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

Предпосылки создания изобретения

Хроническая воспалительная боль, такая как, но не ограничиваясь ими, при состояниях эндометриоза и аденомиоза, возникает в результате воспалительных реакций, устанавливаемых иммунной системой вследствие повреждения ткани или локальной гибели клеток, и обычно сохраняется долгое время после того, как первоначальное повреждение излечилось. Поскольку большой процент пациентов с воспалительными заболеваниями не реагирует адекватно на доступные в настоящее время методы противовоспалительного лечения или анальгезирующие препараты, или страдает от невыносимых побочных действий, существует потребность в разработке альтернативных методов лечения воспалительных состояний/нарушений.

Аденозинтрифосфат АТФ является широко известным в качестве важного нейротрансмиттера, который вовлечен в различные физиологические и патофизиологические функции, действуя через различные подтипы пуринергических рецепторов (Burnstock 1993, Drug Dev Res 28:196-206; Burnstock 2011, Prog Neurobiol 95:229-274). На сегодняшний день были клонированы семь членов семейства P2X, включая P2X1-7 (Burnstock 2013, Front Cell Neurosci 7:227). P2X4 рецептор представляет собой управляемый лигандами ионный канал, который экспрессируется на клетках множества типов, которые, как в основном известно, вовлечены в воспалительные/иммунные процессы, включая, в частности, моноциты, макрофаги, тучные клетки и клетки микроглии (Wang и др., 2004, BMC Immunol 5:16; Brone и др., 2007 Immunol Lett 113:83-89). Как известно, активация P2X4 посредством внеклеточной АТФ приводит, помимо прочего, к высвобождению провоспалительных цитокинов и простагландинов (PGE2) (Bo и др., 2003 Cell Tissue Res 313:159-165; Ulmann и др., 2010, EMBO Journal 29:2290-2300; de Ribero Vaccari и др., 2012, J Neurosci 32:3058-3066). Приведенные в литературе многочисленные научные доказательства с использованием моделей животных подразумевают участие рецептора P2X4 в ноцицепции и боли. У мышей, у которых отсутствует рецептор P2X4, не развивается болевая гиперчувствительность в ответ на многочисленные воспалительные стимулы, такие как полный адъювант Фрейнда, каррагинан или формалин (Ulmann и др., 2010, EMBO Journal 29:2290-2300). Кроме того, у мышей, у которых отсутствует P2X4R, не развивается механическая аллодиния после повреждения периферического нерва, что указывает на важную роль P2X4 также и при состояниях невропатической боли (Tsuda и др., 2009, Mol Pain 5:28; Ulmann и др., 2008, J Neurocsci 28:11263-11268).

Помимо важной роли P2X4 в заболеваниях, связанных с острой и хронической болью (Trang и Salter, 2012, Purinergic Signalling 8:621-628; Burnstock, 2013 Eur J Pharmacol 716:24-40), P2X4 рассматривается в качестве критически важного медиатора воспалительных заболеваний, например, респираторных заболеваний (например, астма, ХОЗЛ), заболеваний легких, включая фиброз, злокачественного новообразования и атеросклероза (Burnstock и др., 2012 Pharmacol Rev. 64:834-868).

В EP 2597088 A1 описаны антагонисты рецептора P2X4 и, в частности, производное диазепина формулы (III) или его фармакологически приемлемая соль. В указанном документе дополнительно раскрыто применение антагониста рецептора P2X4 - производного диазепина, представленного формулами (I), (II), (III), или его фармакологически приемлемой соли, который демонстрирует P2X4-рецепторный антагонизм, являясь эффективным в качестве средства для предотвращения или лечения ноцицептивной, воспалительной и невропатической боли. Более подробно, в EP 2597088 A1 описаны антагонисты рецептора P2X4, являющиеся эффективными в качестве профилактического или терапевтического средства от боли, вызванной различными типами злокачественных новообразований, диабетическим невритом, вирусными заболеваниями, такими как герпес, и остеоартритом. Профилактическое или терапевтическое средство в соответствии с EP 2597088 A1 также можно применять в комбинации с другими средствами, такими как опиоидный анальгетик (например, морфин, фентанил), ингибитор натриевых каналов (например, новокаин, лидокаин), или НПВП (например, аспирин, ибупрофен). Антагонист рецептора P2X4, применяемый против боли, вызванной злокачественными новообразованиями, также можно применять в

комбинации с канцеростатическим средством, таким как химиотерапевтическое средство. Дальнейшие антагонисты рецептора P2X4 и их применение раскрыты(о) в WO 2013105608, WO 2015005467 и WO 2015005468.

Исследование на тему "обнаружение и характеризация новых, сильнодействующих и селективных антагонистов рецептора P2X4 для лечения боли" было представлено на конференции Society for Neuroscience Annual Meeting 2014 (Carrie A Bowen и др.; постер № 241.1). На этом постере были описаны способы идентификации новых, сильнодействующих и селективных низкомолекулярных антагонистов, которые ингибируют P2X4 у разных видов, и методы оценки выбранных соединений в экспериментальных моделях невропатической и воспалительной боли. В частности, был описан основанный на Flipr способ скрининга P2X4R человека, крысы и мыши, электрофизиологический анализ P2X4R человека, подходящая мышиная модель невропатии и мышиная модель воспаления.

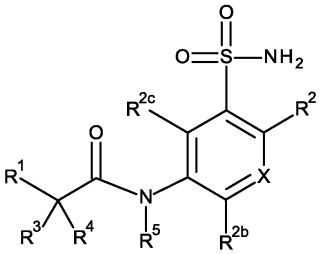
WO 2015/088564 и WO 2015/088565 обеспечивают модулирующие P2X4 рецептор соединения, способы их синтеза, фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, и способы их применения. Указанные модулирующие P2X4 рецептор соединения являются полезными для лечения, предотвращения и/или ведения различных нарушений, включая, но не ограничиваясь ими, хроническую боль, невропатию, воспалительные заболевания и расстройства центральной нервной системы.

В известном уровне техники отсутствует какая-либо информация касательно замещенных ароматических сульфонамидов общей формулы (I), как описано и определено в настоящем патенте, и применения указанных соединений для производства фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний, в частности, касательно применения замещенных ароматических сульфонамидов общей формулы (I) для лечения или профилактики заболеваний, связанных с болью, или для лечения или профилактики болевых синдромов (острых и хронических), боли, вызванной воспалением, невропатической боли, тазовой боли, боли, связанной со злокачественным новообразованием, боли, связанной с эндометриозом, а также эндометриоза как такового, злокачественного новообразования как такового, и пролиферативных заболеваний как таковых, подобных эндометриозу, в качестве единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

Таким образом, ингибиторы P2X4 настоящего изобретения представляют собой ценные соединения, которые должны дополнять терапевтические возможности либо в качестве единственных средств, либо в комбинации с другими препаратами.

Описание изобретения

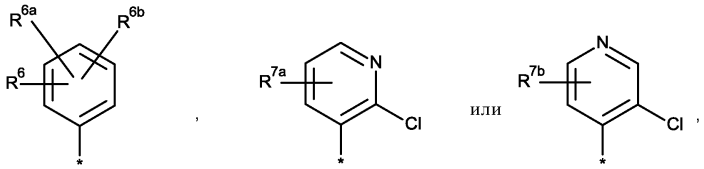
Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I),

в которой X представляет собой C-R^{2a} или N;

R^1 представляет собой группу, выбранную из:



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой фенил,

где указанная фенильная группа необязательно замещена один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена двумя расположенными рядом заместителями R^{11}, которые вместе представляют собой метилендиокси группу с образованием 5-членного кольца; или

5-членный моноциклический гетероарил, или 6-членный моноциклический гетероарил, или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, в котором гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой кислород, азот или серу, и

где указанные гетероарильные группы необязательно замещены один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещены один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными;

R^{2a} представляет собой водород, циано, нитро, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

R^{2b} представляет собой водород, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

R^{2c} представляет собой водород, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил, где не менее чем один из R^{2a}, R^2 и R^{2c} представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород, фтор, метил или OH;

R^5 представляет собой водород или C_1-C_3-алкил;

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси или F_3CS-;

R^{6a} и R^{6b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{6b}- водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-; или

R^{6a} и R^{6b}, расположенные рядом друг с другом, вместе представляют собой группу, выбранную из -O-CH_2-CH_2-, -O-CH_2-O- или -O-CH_2-CH_2-O-;

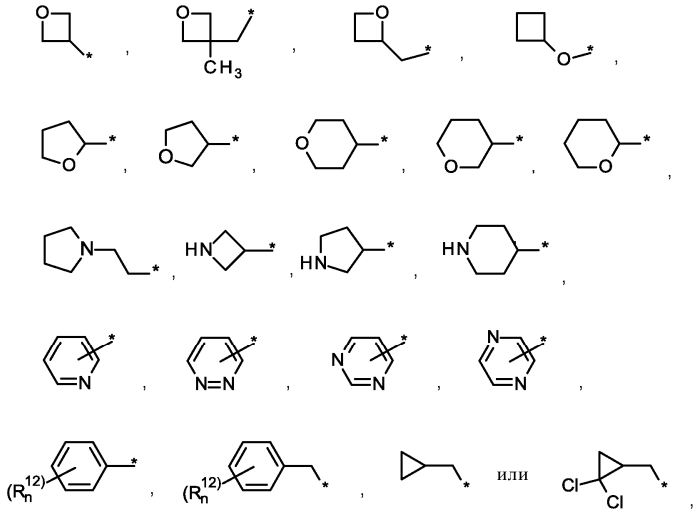
R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, гидрокси, галоген, C_1-C_4-алкил или C_1-C_4-галогеналкил;

R^8 представляет собой, независимо от присутствия в каждом соответствующем случае, C_1-C_6-алкил, C_1-C_4-алкокси-C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил или C_1-C_4-галогеналкил;

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил или $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-алкил или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a, где R^a представляет собой C_1-C_6-алкильную или C_1-C_6-галогеналкильную группу, и необязательно замещено один-три раза, независимо друг от друга, галогеном или C_1-C_4-алкилом;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_6-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-алкил)-S- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{11a} представляет собой группу, выбранную из C_3-C_6-циклоалкила, морфолино,



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

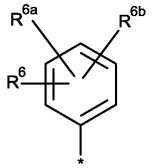
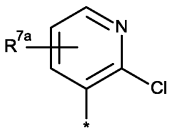
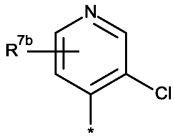
R^{12} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

или N-оксиду, соли или стереоизомеру.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в которой X представляет собой C-R^{2a} или N;

R^1 представляет собой группу, выбранную из:


,

или

,

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой группу, выбранную из:

или

,

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы и указанные группы необязательно замещены один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещены один раз заместителем R^{11a} и необязательно один раз заместителем R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными;

R^{2a} представляет собой водород, циано, нитро, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

R^{2b} представляет собой водород, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

R^{2c} представляет собой водород, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил,

где не менее чем один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород, фтор, метил или OH;

R^5 представляет собой водород или C_1-C_3-алкил;

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси или F_3CS-;

R^{6a} и R^{6b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил,

C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{6b} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-; или

R^{6a} и R^{6b}, расположенные рядом друг с другом, вместе представляют собой группу, выбранную из -O-CH_2-CH_2-, -O-CH_2-O- или -O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, гидрокси, галоген, C_1-C_4-алкил или C_1-C_4-галогеналкил;

R^8 представляет собой, независимо от присутствия в каждом соответствующем случае, C_1-C_6-алкил, C_1-C_4-алкокси-C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил или C_1-C_4-галогеналкил;

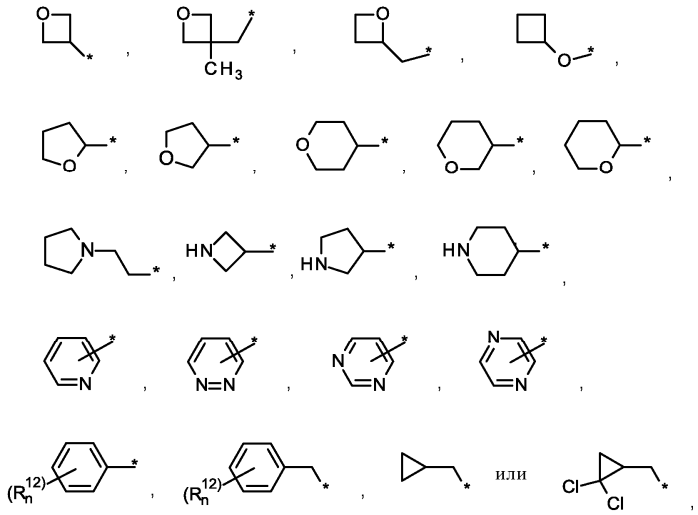
R^9 и R^{10} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил или $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-алкил, или

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a, где R^a представляет собой C_1-C_6-алкильную или C_1-C_6-галогеналкильную группу, и необязательно замещено один-три раза, независимо друг от друга, галогеном или C_1-C_4-алкилом;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_6-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-алкил)-,

$R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-алкил)-S- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{11a} представляет собой группу, выбранную из C_3-C_6-циклоалкила, морфолино,



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

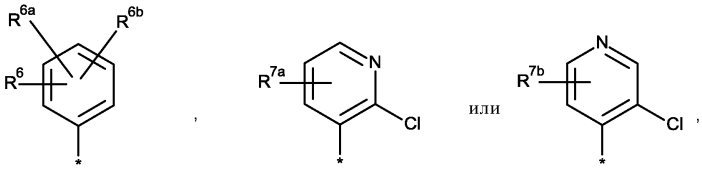
R^{12} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

или N-оксиду, соли или стереоизомеру.

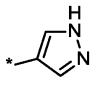
В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в которой X представляет собой C-R^{2a} или N;

R^1 представляет собой группу, выбранную из:



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы и указанная группа необязательно замещена один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена один раз заместителем R^{11a} и необязательно один раз заместителем R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными;

R^{2a} представляет собой водород, фтор, хлор или циано;

R^{2b} представляет собой водород, фтор или хлор;

R^{2c} представляет собой водород, фтор или хлор;

где не менее чем один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород, фтор или OH;

R^5 представляет собой водород или метил;

R^6 представляет собой фтор, хлор, бром, циано, нитро, OH, C_1-C_3-алкил, дифторметил, трифторметил, метокси, этокси, дифторметокси или трифторметокси;

R^{6a} и R^{6b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

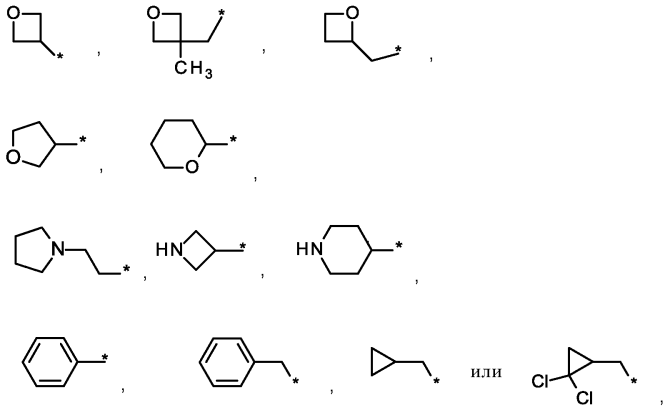
R^{6a} - водород, фтор, хлор, бром, циано, метил, трифторметил или метокси;

R^{6b} - водород или фтор;

R^{7a} и R^{7b} представляют собой водород;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, циано, C_1-C_4-алкил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, C_1-C_6-гидроксиалкил, (C_1-C_3-алкокси)-этил-, трифторметоксиэтил-, F_2CH-CH_2-NH-CH_2-, H_3C-C(O)-, H_3C-CH_2-O-C(O)-;

R^{11a} представляет собой группу, выбранную из циклопропила,

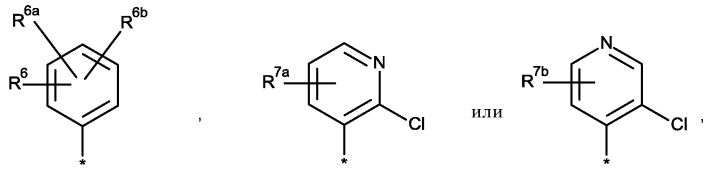


где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

или N-оксиду, соли или стереоизомеру.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в которой X представляет собой C-R^{2a} или N;

R^1 представляет собой группу, выбранную из:



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы и указанная группа необязательно замещена один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещены один раз заместителем R^{11a} и необязательно один раз заместителем R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными;

R^{2a} представляет собой водород, фтор, хлор или циано;

R^{2b} представляет собой водород, фтор или хлор;

R^{2c} представляет собой водород, фтор или хлор;

где не менее чем один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород, фтор или метил;

R^5 представляет собой водород или метил;

R^6 представляет собой фтор, хлор, бром, циано, нитро, OH, C_1-C_3-алкил, дифторметил, трифторметил, метокси, этокси, дифторметокси или трифторметокси;

R^{6a} и R^{6b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, фтор, хлор, бром, циано, метил, трифторметил или метокси;

R^{6b} - водород или фтор;

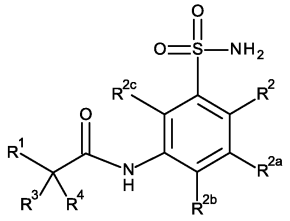
R^{7a} и R^{7b} представляют собой водород;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, фтор, хлор, бром, циано, метил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, гидроксипропил, C_1-C_3-алкокси, метоксиэтил-, F_2CH-CH_2-NH-CH_2-, F_2CH-CH_2-NH-, H_3C-C(O)-, H_3C-CH_2-O-C(O)- или H_3C-S-;

R^{11a} представляет собой циклопропил; пиридил или пиразинил,

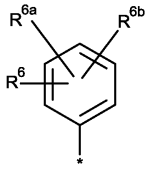
или N-оксиду, соли или стереоизомеру.

Во втором аспекте изобретение, в частности, относится к соединениям формулы (Ia)

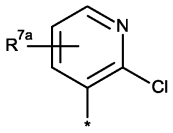


(Ia),

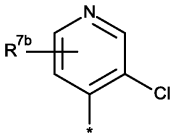
в которой R^1 представляет собой группу, выбранную из:



,



или



,

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R представляет собой фенил, 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил, или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, в котором гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой кислород, азот или серу, и

где указанный фенил, 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил, или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, необязательно замещен один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или замещен один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещен двумя расположенными рядом заместителями R^{11}, которые вместе представляют собой метилендиокси группу с образованием 5-членного кольца;

R^{2a} представляет собой водород, циано, нитро, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

R^{2b} представляет собой водород или галоген;

R^{2c} представляет собой водород или галоген;

где не менее чем один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород, фтор, метил или OH;

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси или F_3CS-;

R^{6a} и R^{6b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{6b} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-; или

R^{6a} и R^{6b}, расположенные рядом друг с другом, вместе представляют собой группу, выбранную из -O-CH_2-CH_2-, -O-CH_2-O- или -O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, гидрокси, галоген, C_1-C_4-алкил или C_1-C_4-галогеналкил;

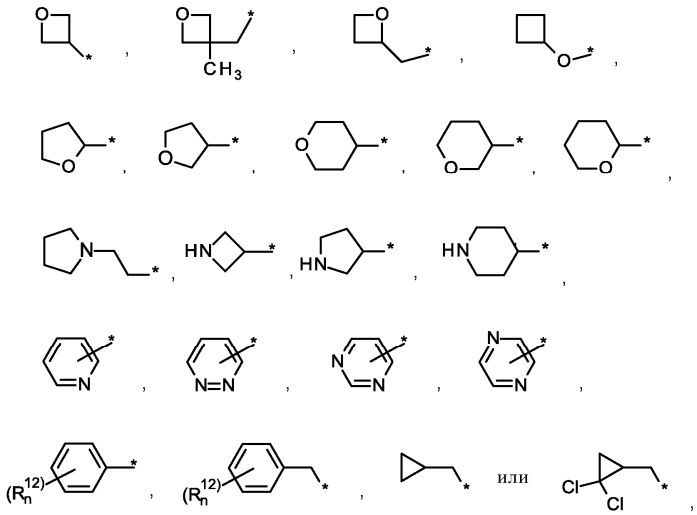
R^8 представляет собой, независимо от присутствия в каждом соответствующем случае, C_1-C_6-алкил, C_1-C_4-алкокси-C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил или C_1-C_4-галогеналкил;

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил или $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-алкил, или

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a, где R^a представляет собой C_1-C_6-алкильную или C_1-C_6-галогеналкильную группу, и необязательно замещено один-три раза, независимо друг от друга, галогеном или C_1-C_4-алкилом;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_6-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-алкил)-S- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{11a} представляет собой группу, выбранную из C_3-C_6-циклоалкила, морфолино,



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

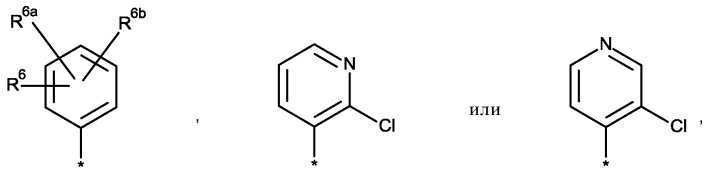
R^{12} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

или N-оксиду, соли или стереоизомеру.

В третьем аспекте изобретение, в частности, относится к соединениям формулы (Ia), как описано выше,

в которой R^1 представляет собой группу, выбранную из:



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой фенил, 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, в котором гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой кислород, азот или серу, и

где указанный фенил, 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил, или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, необязательно замещен один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или замещен один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными;

R^{2a} представляет собой водород, хлор или циано;

R^{2b} представляет собой водород или фтор;

R^{2c} представляет собой водород или фтор;

где не менее чем один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород, фтор, метил или OH;

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси или F_3CS-;

R^{6a} и R^{6b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{6b} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^8 представляет собой, независимо от присутствия в каждом соответствующем случае, C_1-C_6-алкил;

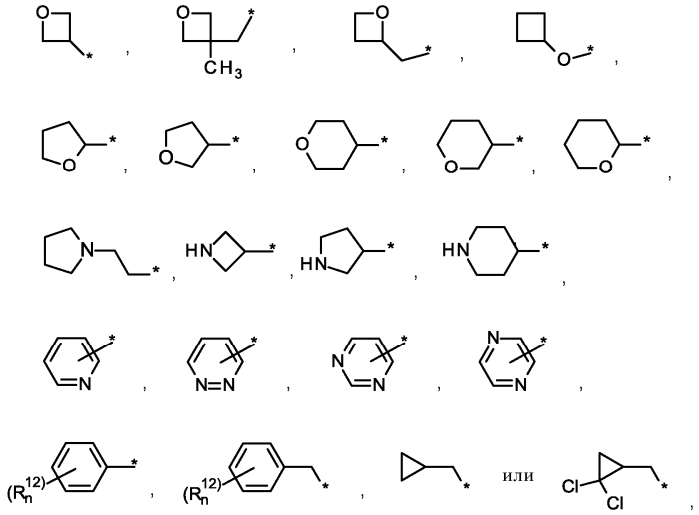
R^9 и R^{10} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил или $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-алкил, или

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гете-

роциклическое кольцо;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, циано, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_6-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-алкил)-S- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{11a} представляет собой группу, выбранную из C_3-C_6-циклоалкила, морфолино,



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

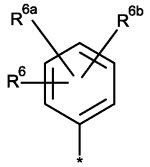
R^{12} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси;

n представляет собой 0 или 1;

или N-оксиду, соли или стереоизомеру.

В четвертом аспекте изобретение, в частности, относится к соединениям формулы (Ia), как описано выше,

в которой R^1 представляет собой



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой фенил, 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, в котором гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой кислород, азот или серу, и

где указанный фенил, 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил, или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, необязательно замещен один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или замещен один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными;

R^{2a} представляет собой водород, хлор или циано;

R^{2b} представляет собой водород или фтор;

R^{2c} представляет собой водород или фтор;

где не менее чем один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^6 представляет собой галоген, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси или C_1-C_4-галогеналкокси;

R^{6a} и R^{6b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил или C_1-C_4-алкокси;

R^{6b} - водород или фтор;

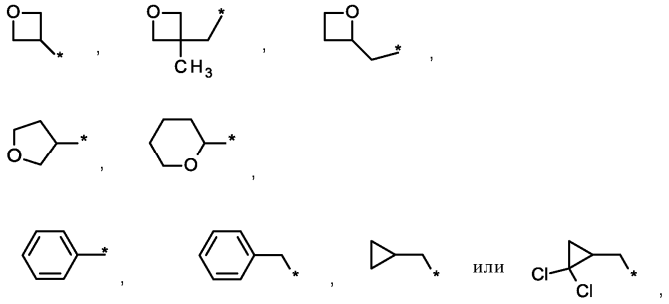
R^8 представляет собой, независимо от присутствия в каждом соответствующем случае, метил или этил;

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1-C_4-алкил, C_1-C_2-галогеналкил или циклопропил, или

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, циано, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_6-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_3-алкокси)-этил-, метоксиэтил-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)- или $R^9R^{10}N$-C(O)-;

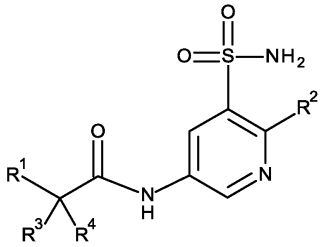
R^{11a} представляет собой группу, выбранную из C_3-C_5-циклоалкила,



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

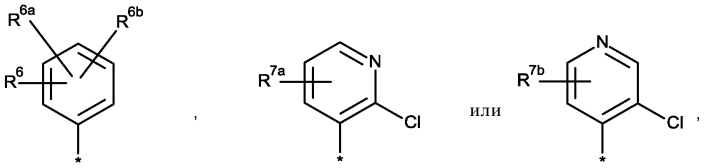
или N-оксиду, соли или стереоизомеру.

В пятом аспекте изобретение, в частности, относится к соединениям формулы (Ib)



(Ib),

в которой R^1 представляет собой группу, выбранную из:



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой фенил, 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, в котором гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой кислород, азот или серу, и

где указанный фенил, 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил, или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, необязательно замещен один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или замещен один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещен двумя расположенными рядом заместителями R^{11}, которые вместе представляют собой метилендиокси группу с образованием 5-членного кольца;

R^3 представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород, фтор, метил или OH;

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси или F_3CS-;

R^{6a} и R^{6b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{6b} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-; или

R^{6a} и R^{6b}, расположенные рядом друг с другом, вместе представляют собой группу, выбранную из -O-CH_2-CH_2-, -O-CH_2-O- или -O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга,

водород, гидрокси, галоген, C_1-C_4-алкил или C_1-C_4-галогеналкил;

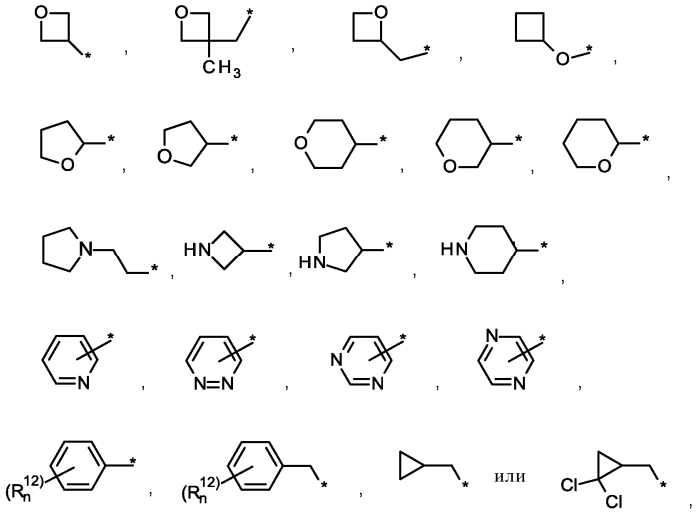
R^8 представляет собой, независимо от присутствия в каждом соответствующем случае, C_1-C_6-алкил, C_1-C_4-алкокси-C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил или C_1-C_4-галогеналкил;

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил или $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-алкил, или

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a, где R^a представляет собой C_1-C_6-алкильную или C_1-C_6-галогеналкильную группу, и необязательно замещено один-три раза, независимо друг от друга, галогеном или C_1-C_4-алкилом;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_6-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-алкил)-S- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{11a} представляет собой группу, выбранную из C_3-C_6-циклоалкила, морфолино,



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

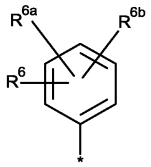
R^{12} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

или N-оксиду, соли или стереоизомеру.

В шестом аспекте изобретение, в частности, относится к соединениям формулы (Ib), как описано выше,

в которой R^1 представляет собой



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил, или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, в котором гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой кислород, азот или серу, и

где указанный 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил, или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, необязательно замещен один раз заместителем R^{11};

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^6 представляет собой галоген;

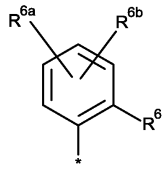
R^{6a} и R^{6b} представляют собой водород;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, циано, C_1-C_4-алкил или C_1-C_4-галогеналкил;

или N-оксиду, соли или стереоизомеру.

В частности, изобретение далее относится к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, где

R^1 представляет собой



,

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси или C_1-C_4-галогеналкокси;

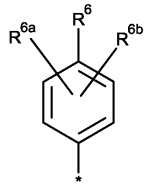
R^{6a} и R^{6b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{6b} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-.

В соответствии с дополнительной альтернативой изобретение относится к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, где

R^1 представляет собой



,

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси или C_1-C_4-галогеналкокси;

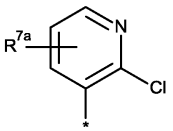
R^{6a} и R^{6b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

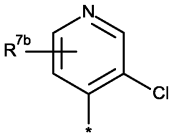
R^{6b} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-.

В частности, изобретение далее относится к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, где

R^1 представляет собой группу, выбранную из:



или



,

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, гидрокси, фтор, хлор, C_1-C_4-алкил, дифторметил или трифторметил.

В частности, изобретение далее относится к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, где

R^2 представляет собой фенил,

где указанная фенильная группа необязательно замещена один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена двумя расположенными рядом заместителями R^{11}, которые вместе представляют собой метилендиокси группу с образованием 5-членного кольца.

В частности, изобретение далее относится к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, где

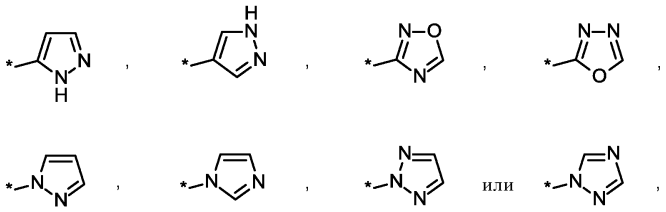
R^2 представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил,

где указанная гетероарильная группа необязательно замещена один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными.

В частности, изобретение далее относится к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, где

R^2 представляет собой группу, выбранную из:



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы и указанные группы необязательно замещены один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещены один раз заместителем R^{11a} и необязательно один раз заместителем R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными.

В частности, изобретение далее относится к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, где

R^2 представляет собой группу, выбранную из:

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы и указанные группы необязательно замещены один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещены один раз заместителем R^{11a} и необязательно один раз заместителем R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными.

В частности, изобретение далее относится к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, где

R^2 представляет собой

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы и указанная группа необязательно замещена один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена один раз заместителем R^{11a} и необязательно один раз заместителем

R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными.

В частности, изобретение далее относится к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, где

R^2 представляет собой

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы и указанная группа необязательно замещена один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещены один раз заместителем R^{11a} и необязательно один раз заместителем R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными.

В частности, изобретение далее относится к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, где

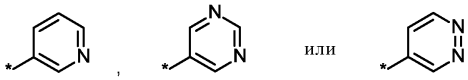
R^2 представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил,

где указанные гетероарильные группы необязательно замещены один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещены один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными.

В частности, изобретение далее относится к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, где

R^2 представляет собой группу, выбранную из:



где указанные группы необязательно замещены один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или замещены один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза

заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными.

В частности, изобретение далее относится к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, где

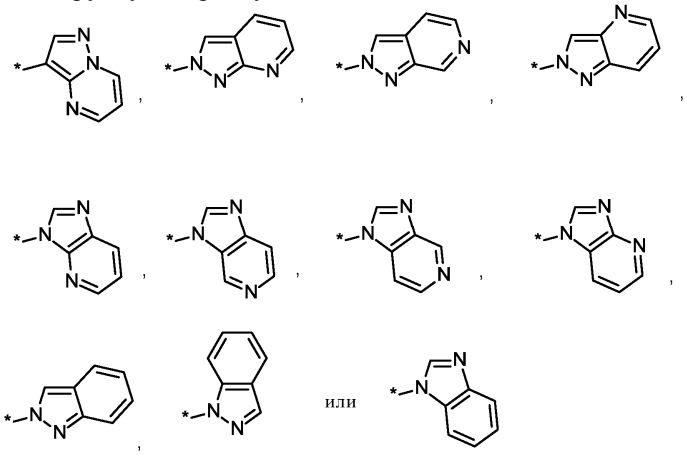
R^2 представляет собой [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил,

где указанная гетероарильная группа необязательно замещена один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными.

В частности, изобретение далее относится к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, где

R^2 представляет собой группу, выбранную из:



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения соединения формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, являются соединениями, в которых

R^3 представляет собой водород; и

R^4 представляет собой водород, метил или OH.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения соединения формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, являются соединениями, в которых

R^3 представляет собой водород; и

R^4 представляет собой водород.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения соединения формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, являются соединениями, в которых

R^3 представляет собой фтор; и

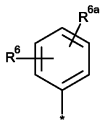
R^4 представляет собой фтор.

В соответствии с более особым аспектом настоящего изобретения соединения формул (I), (Ia) и (Ib), как описано выше, являются соединениями, в которых

R^5 представляет собой водород.

В соответствии с дополнительной особой формой изобретения соединения формул (Ia) и (Ib) являются соединениями, в которых

R^1 представляет собой



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы, и R^6, R^{6a} представляют собой, независимо друг от друга, фтор, хлор или водород;

R^2 представляет собой

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы и указанная группа необязательно замещена один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена один раз заместителем R^{11a} и необязательно один раз заместителем R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными;

R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водород.

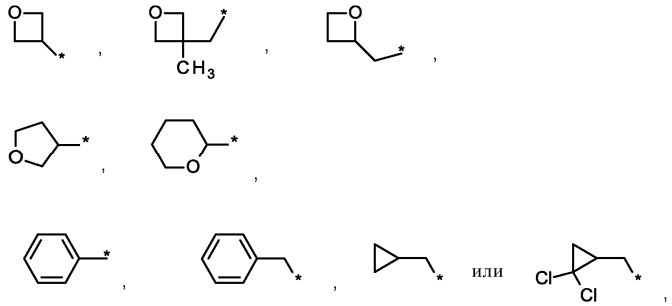
R^3, R^4, R^5 представляют собой водород.

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1-C_4-алкил, C_1-C_2-галогеналкил или циклопропил, или

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, циано, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_6-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_3-алкокси)-этил-, метоксиэтил-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)- или $R^9R^{10}N$-C(O)-;

R^{11a} представляет собой группу, выбранную из C_3-C_5-циклоалкила,

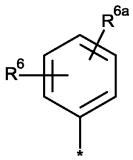


где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

или N-оксидами, солями, или стереоизомерами.

В соответствии с дополнительной особой формой изобретения соединения формул (Ia) и (Ib) являются соединениями, в которых

R^1 представляет собой



,

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы и R^6, R^{6a} представляют собой, независимо друг от друга фтор, хлор или водород;

R^2 представляет собой

,

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы и указанная группа необязательно замещена один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, галоген, циано, C_1-C_4-алкил или C_1-C_4-галогеналкил;

R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляют собой водород.

R^3, R^4, R^5 представляют собой водород.

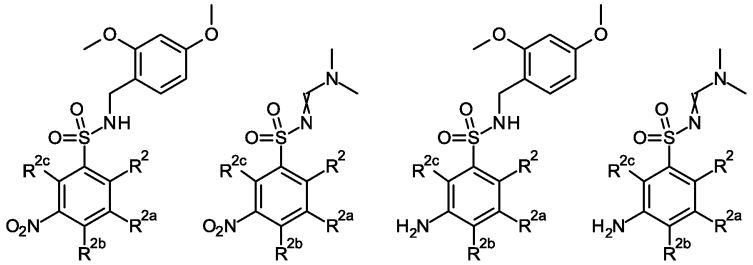
R^{6a} и R^{6b} представляют собой водород;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, циано, C_1-C_4-алкил или C_1-C_4-галогеналкил;

или N-оксидами, солями, или стереоизомерами.

Одним аспектом изобретения являются соединения формул (I), (Ia), (Ib), как описано в примерах, как охарактеризовано их названиями в заголовках и их структурами, а также субкомбинациями всех остатков, конкретно раскрытых в соединениях примеров.

Другим аспектом настоящего изобретения являются промежуточные соединения в соответствии с формулами 3a, 3b, 4a и 4b



3a 3b 4a 4b ,

где R^2, R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} являются такими, как определено в описании и пунктах формулы настоящего изобретения.

В особом варианте осуществления настоящего изобретения, в формулах 3a, 3b, 4a и 4b группы R^2, R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} определяют следующим образом:

R^2 представляет собой

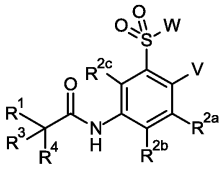
или ,

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы и указанная группа необязательно замещена один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена один раз заместителем R^{11a} и необязательно один раз заместителем R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными;

R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водород.

Кроме того, настоящее изобретение относится к промежуточным соединениям в соответствии с формулой 30

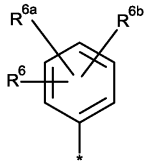


30 ,

где R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3 и R^4 являются такими, как определено в описании и пунктах формулы настоящего изобретения, W представляет собой аминогруппу, которая необязательно замещена защитной группой (например, (диметиламино)метилен или 2,4-диметоксибензил) и V представляет собой хлор или бром.

В особом варианте осуществления настоящего изобретения, группы формулы 30 определяют следующим образом:

R^1 представляет собой



,

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси или C_1-C_4-галогеналкокси;

R^{6a} и R^{6b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{6b} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-.

R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляют собой водород.

R^3, R^4, R^5 представляют собой водород.

Особыми промежуточными соединениями для синтеза соединений формул (I), (Ia) и (Ib) в соответ-

ствии с настоящим изобретением являются: 2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамид 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид.

Другой аспект изобретения относится к применению любого из промежуточных соединений, описанных в данном документе, для получения соединения формулы (I), в соответствии с определением в настоящем документе, или N-оксида, соли, или стереоизомера.

Предпочтительными промежуточными соединениями являются Примеры промежуточных соединений, как раскрыто ниже.

Дополнительным аспектом изобретения являются соединения формул (I), (Ia) и (Ib), которые присутствуют в виде их солей.

Следует понимать, что настоящее изобретение относится к любой подкомбинации в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения, касающегося соединений общих формул (I), (Ia) и (Ib), как указано выше.

Еще более конкретно, настоящее изобретение охватывает соединения общих формул (I), (Ia) и (Ib), которые раскрыты в разделе "Примеры" данного текста ниже.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений настоящего изобретения, причем указанные способы включают стадии, как описано в данной заявке в Экспериментальной части.

Другой вариант осуществления изобретение представляют соединения в соответствии с пунктами формулы изобретения, как раскрыто в разделе "Формула изобретения", где определения ограничены в соответствии с предпочтительными или более предпочтительными определениями, как раскрыто ниже, или конкретно раскрытыми определениями остатков, приведенных в качестве примеров соединений, и их подкомбинации.

Определения

Структурные составляющие, которые необязательно замещены, как указано в данной заявке, могут быть замещены, если не указано иное, один или несколько раз, независимо друг от друга в любом возможном положении. Когда любая переменная встречается более одного раза в любой структурной составляющей, каждое определение является независимым. Например, когда R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X и/или Y встречаются более одного

раза в любом соединении формулы (I), каждое определение R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X и Y является независимым.

Если структурная составляющая состоит из более чем одной части, например, как в случае C_1-C_4-алкокси-C_1-C_4-алкила-, возможный заместитель может находиться в любой из этих частей в любом подходящем положении. Дефис в начале структурной составляющей указывает точку присоединения к остальной части молекулы. Если кольцо является замещенным, заместитель может быть в любом подходящем положении кольца, а также на кольцевом атоме азота, если это является подходящим.

Кроме того, структурную составляющую, состоящую из более чем одной части и содержащую несколько химических остатков, например, C_1-C_4-алкокси-C_1-C_4-алкил или фенил-C_1-C_4-алкил, читают слева направо, и полагают, что точка присоединения к остальной части молекулы находится на последней части (в упомянутом ранее примере - на C_1-C_4-алкильном остатке).

Термин "содержащий", используемый в описании, включает "состоящий из".

Если в рамках описания речь идет о том, "как упомянуто выше" или о "упомянутом выше", это относится к любому из раскрытий, сделанных в рамках описания на любой из предыдущих страниц.

Термин "подходящий" в контексте настоящего изобретения означает возможность получения химическим путем с помощью способов в пределах знаний специалиста в данной области.

Термины, упомянутые в настоящем тексте, предпочтительно имеют следующие значения:

Термин "галоген", "атом галогена", "галоген-" или "Hal-" следует понимать как означающий атом фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно атом фтора или хлора.

Термин "C_1-C_4-алкил" следует понимать как предпочтительно означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 атома углерода, например, метильную, этильную, пропильную, бутильную, изопропильную, изобутильную, втор-бутильную, трет-бутильную группу, в частности, 1, 2 или 3 атома углерода ("C_1-C_3-алкил"), например, метильную, этильную, н-пропильную или изопропильную группу.

Термин "C_1-C_4-галогеналкил" следует понимать как предпочтительно означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин "C_1-C_4-алкил" определен выше, и в которой один или несколько атомов водорода заменены на атомы галогена, одинаково или по-разному, т.е. один атом галогена является независимым от другого. В частности, указанный атом галогена представляет собой F. Указанная C_1-C_4-галогеналкильная группа представляет собой, например, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$ или $-CH_2CF_3$.

Термин "C_1-C_4-алкокси" следует понимать как предпочтительно означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную, углеводородную группу формулы -O-алкил, где термин "алкил" определен выше, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси или втор-бутокси группу, или ее изомер.

Термин "C_1-C_4-галогеналкокси" следует понимать как предпочтительно означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную C_1-C_4-алкокси группу, как определено выше, в которой один или несколько атомов водорода заменены, одинаково или по-разному, на атомы галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой F. Указанная C_1-C_4-галогеналкокси группа представляет собой, например, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$ или $-OCH_2CF_3$.

Термин "C_1-C_4-гидроксиалкил" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин "C_1-C_4-алкил" определен выше, и в которой один или несколько атомов водорода заменены на гидрокси группы, например, гидроксиметильную, 1-гидроксиэтильную, 2-гидроксиэтильную, 1,2-дигидроксиэтильную, 3-гидроксипропильную, 2-гидроксипропильную, 2,3-дигидроксипропильную, 1,3-дигидроксипропан-2-ильную, 3-гидрокси-2-метилпропильную, 2-гидрокси-2-метилпропильную, 1-гидрокси-2-метилпропильную группу.

Термин "C_1-C_4-алкокси-C_1-C_4-алкил" следует понимать как предпочтительно означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную алкильную группу, как определено выше, в которой один или несколько атомов водорода заменены, одинаково или по-разному, на C_1-C_4-алкокси группы, как определено выше, например, метоксиалкильную, этоксиалкильную, пропилоксиалкильную, изопропоксиалкильную, бутоксиалкильную, изобутоксиалкильную, трет-бутоксиалкильную или втор-бутоксиалкильную группу, в которой термин "C_1-C_4-алкил" определен выше, или ее изомер.

Термин "C_3-C_6-циклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода ("C_3-C_6-циклоалкил"). Указанная C_3-C_6-циклоалкильная группа представляет собой, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например, циклопропильное, циклобутильное, циклопентильное или циклогексильное кольцо, или бициклическое углеводородное кольцо.

Термин "4-6-членный гетероциклоалкил" или "4-6-членное гетероциклическое кольцо", следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4 или 5 атомов углерода и одну или несколько групп, содержащих гетероатом, выбранных из C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, NR^a, где R^a представляет собой C_1-C_6-алкильную или C_1-C_6-галогеналкильную группу; причем указанная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой атом углерода или, если присутствует, атом азота.

В частности, указанный гетероциклоалкил может содержать 4 или 5 атомов углерода и одну или несколько вышеупомянутых групп, содержащих гетероатом ("5-6-членный гетероциклоалкил").

В частности, не ограничиваясь перечисленными, указанный гетероциклоалкил может быть, например, 4-членным кольцом, таким как азетидинил, оксетанил, или 5-членным кольцом, таким как тетрагидрофуранил, диоксолинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пирролинил, или 6-членным кольцом, таким как тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил или тритианил. Необязательно, указанный гетероциклоалкил может быть бензоконденсированным.

Термин "гетероарил" следует понимать как предпочтительно означающий одновалентную, моноциклическую, бициклическую или трициклическую ароматическую кольцевую систему, которая содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 кольцевых атомов ("5-14-членная гетероарильная" группа), в частности, 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов, и которая содержит по меньшей мере один гетероатом, которые, если их несколько, могут быть одинаковыми или различными, причем указанные гетероатомы являются такими, как кислород, азот или сера. Кроме того, указанная кольцевая система может быть бензоконденсированной. В частности, гетероарил выбирают из тиенила, фуранила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, тиа-4Н-пиразолила и их бензопроизводных, таких как, например, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензотриазолил, индазолил, индолил, изоиндолил; или пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, триазинила и их бензопроизводных, таких как, например, хинолинил, хиназолинил, изохинолинил; или азоцинила, индолизинила, пуринила и их бензопроизводных; или циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтпиридинила, птеридинила, карбазолила, акридинила, феназинила, фенотиазинила, феноксазинила, ксантенила или оксепинила.

В общем, и если не указано иное, гетероарильный радикал включает все возможные его изомерные формы, например, его позиционные изомеры. Таким образом, для отдельного иллюстративного неограничивающего примера, термин пиридил включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин тиенил включает тиен-2-ил и тиен-3-ил. Предпочтительно, гетероарильная группа представляет собой пиридильную группу.

Как упомянуто выше, указанное кольцо, содержащее атом азота, может быть частично ненасыщенным, т.е. оно может содержать одну или несколько двойных связей, например, таким как, не ограничиваясь перечисленными, 2,5-дигидро-1Н-пирролильное, 4Н-[1,3,4]тиадиазинильное, 4,5-дигидрооксазолильное или 4Н-[1,4]тиазинильное кольцо, или оно может быть бензоконденсированным, например, таким как, не ограничиваясь перечисленными, дигидроизохинолинильное кольцо.

Термин "C_1-C_4", используемый по всему данному тексту, например, в контексте определения "C_1-C_4-алкил", "C_1-C_4-галогеналкил", "C_1-C_4-алкокси", или "C_1-C_4-галогеналкокси", следует понимать как

означающий алкильную группу, содержащую конечное число атомов углерода от 1 до 4, т.е. 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин "C_1-C_4" следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например, C_1-C_4, C_2-C_4, C_3-C_4, C_1-C_2, C_1-C_3, в частности, C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, в случае "C_1-C_6-галогеналкила" или "C_1-C_4-галогеналкокси", еще более конкретно C_1-C_2.

Кроме того, термин "C_3-C_6", используемый по всему данному тексту, например, в контексте определения "C_3-C_6-циклоалкила", следует понимать как означающий циклоалкильную группу, содержащую конечное число атомов углерода от 3 до 6, т.е. 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин "C_3-C_6" следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например, C_3-C_6, C_4-C_5, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_5-C_6; в частности C_3-C_6.

Группа $R^9R^{10}N$-C(O)- включает, например, -C(O)NH_2, -C(O)N(H)CH_3, -C(O)N$(CH_3)_2$, -C(O)N(H)CH_2CH_3, -C(O)N$(CH_3)CH_2CH_3$ или -C(O)N$(CH_2CH_3)_2$.

Группа $R^9R^{10}N$- включает, например, -NH_2, -N(H)CH_3, -N$(CH_3)_2$, -N(H)CH_2CH_3 и -N$(CH_3)CH_2CH_3$. В случае $R^9R^{10}N$-, когда R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, NH, NR^a, где R^a представляет собой C_1-C_6-алкильную или C_1-C_6-галогеналкильную группу, в частности, CH_3, или S, и является необязательно замещенным один-три раза, независимо друг от друга, галогеном или C_1-C_4-алкилом, в частности, CH_3.

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме заменены на заместители, выбранные из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома при существующих обстоятельствах не превышается, и что замещение приводит к стабильному соединению. Допустимы только такие комбинации заместителей и/или переменных, которые приводят к получению стабильных соединений.

Термин "необязательно замещенный" означает необязательное замещение оговоренными группами, радикалами или фрагментами.

Заместитель кольцевой системы означает заместитель, присоединенный к ароматической или неароматической кольцевой системе, который, например, заменяет доступный водород в кольцевой системе.

Используемый в настоящей заявке термин "один или несколько", например, в определении заместителей соединений общих формул настоящего изобретения, понимают как означающий "один, два, три, четыре или пять, в частности, один, два, три или четыре, более конкретно один, два или три, еще более конкретно один или два".

Изобретение также включает все подходящие изотопные варианты соединения изобретения. Изотопный вариант соединения изобретения определяется как таковой, в котором по меньшей мере один атом заменен на атом, имеющий тот же атомный номер, но атомную массу, отличающуюся от атомной массы, обычно или преимущественно встречаемой в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединение изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I и ^{131}I соответственно. Определенные изотопные варианты соединения изобретения, например, те, в которые введено один или несколько радиоактивных изотопов, таких как ^3H или ^{14}C, являются пригодными для исследований распределения в тканях лекарства и/или субстрата. Меченные тритием и углеродом-14, т.е. изотопом ^{14}C, соединения особенно предпочтительны из-за их легкости получения и способности к обнаружению. Кроме того, замещение изотопами, такими как дейтерий, может приводить к определенным терапевтическим преимуществам в результате более высокой метаболической стабильности, например, увеличенному in vivo периоду полураспада или сниженным необходимым дозам и поэтому может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах. Изотопные варианты соединения изобретения как правило, могут быть получены с помощью обычных методик, известных специалисту в данной области техники, например, с помощью иллюстративных методов или с помощью синтезов, описанных в примерах ниже, используя соответствующие изотопные варианты подходящих реагентов.

Если в настоящем изобретении используется форма множественного числа для слова соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и т.п., то это также следует понимать как одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или т.п.

Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевают соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси, и приготовление из него эффективного терапевтического средства.

Соединения изобретения могут содержать один или несколько асимметричных центров, в зависимости от местоположения и природы различных желаемых заместителей. Асимметричные атомы углерода могут присутствовать в (R) или (S) конфигурации, что приводит к рацемическим смесям в случае одного асимметричного центра, и диастереомерным смесям в случае нескольких асимметричных центров. В некоторых случаях асимметрия также может присутствовать из-за ограниченного вращения вокруг данной связи, например, центральной связи, прилегающей к двум замещенным ароматическим кольцам оговоренных соединений.

Заместители на кольце также могут присутствовать либо в цис-, либо в транс-форме. Предполагается, что все такие конфигурации (включая энантиомеры и диастереомеры), включены в рамки настоящего изобретения.

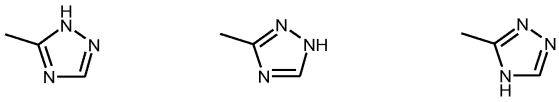
Предпочтительными соединениями являются те, которые продуцируют более желательную биологическую активность. Отделенные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры или рацемические или диастереомерные смеси соединений настоящего изобретения также включены в рамки настоящего изобретения. Очистку и разделение таких веществ можно осуществить с помощью стандартных методов, известных в данной области техники.

Оптические изомеры можно получить путем разделения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания, или образования ковалентных диастереомеров. Примерами пригодных кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфорсульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью методов, известных в данной области, например, с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождают из разделенных диастереомерных солей. Иной способ разделения оптических изомеров включает использование хиральной хроматографии (например, хиральных ВЭЖХ колонок), с обычной дериватизацией, оптимально выбранной для максимального разделения энантиомеров, или без нее. Подходящие хиральные ВЭЖХ колонки производит фирма Diacel, например, Chiracel OD и Chiracel OJ, среди многих других, обычно выбираемых. Также пригодны методы ферментативного разделения, с дериватизацией или без нее. Оптически активные соединения настоящего изобретения также можно получить с помощью хирального синтеза, использующего оптически активные исходные вещества.

С целью разграничить друг от друга различные типы изомеров, дается ссылка на правила ИЮПАК, раздел E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных стереоизомеров, или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, например, R- или S- изомеров, или E- или Z-изомеров, в любом соотношении. Выделения отдельного стереоизомера, например, отдельного энантиомера или отдельного диастереомера, соединения настоящего изобретения можно достичь с помощью любого подходящего метода уровня техники, такого как, например, хроматография, в особенности, хиральная хроматография.

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде таутомеров. Например, любое соединение настоящего изобретения, которое в качестве гетероарильной группы содержит, например, пиразольный фрагмент, может существовать в виде 1H-таутомера или 2H-таутомера, или даже смеси любых количеств двух таких таутомеров, а которое содержит, например, триазольный фрагмент в виде 1H-таутомера, 2H-таутомера или 4H-таутомера, или даже смеси любых количеств указанных 1H-, 2H- и 4H-таутомеров, а именно:



1H-таутомер 2H-таутомер 4H-таутомер

Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных таутомеров, или в виде любой смеси указанных таутомеров, в любом соотношении.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются тем, что по меньшей мере один атом азота соединений настоящего изобретения окислен. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также относится к пригодным формам соединений, раскрытых в настоящей заявке, таким как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли, и продукты совместного осаждения.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде гидрата, или в виде сольвата, где соединения настоящего изобретения содержат полярные растворители, в частности, воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности, воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, например, гидрата, возможны геми- (полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут существовать в свободном виде, например, в виде свободного основания, или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или могут существовать в форме соли. Указанная соль может быть любой солью, или органической или неорганической солью присоединения, в частности, любой фармацевтически приемлемой органической или неорганической солью присоединения, обычно используемой в фармацевтическом деле.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичной соли присое-

динения неорганической или органической кислоты к соединению настоящего изобретения. Например, см. S. M. Berge, и др. "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений настоящего изобретения может представлять собой, например, соль присоединения кислоты к соединению настоящего изобретения, несущему атом азота, например, в цепи или в кольце, который является достаточно основным, такую как соль присоединения с неорганической кислотой, такой как, например, соляная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, бисерная, фосфорная или азотная кислота, или с органической кислотой, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксибензоил)-бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, надсерная, 3-фенилпропионовая, пикриновая, пивалевая, 2-гидроксиэтансульфоновая, итаконовая, сульфаминовая, трифторметансульфоновая, додецилсерная, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пара-толуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоновая кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая, гемисерная или тиоциановая кислота.

Кроме того, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения, которое является в достаточной мере кислым, представляет собой соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например, соль кальция или магния, соль аммония или соль с органическим основанием, которое дает физиологически приемлемый катион, например, соль с N-метилглюкамином, диметилглюкамином, этилглюкамином, лизином, дициклогексиламином, 1,6-гексадиамином, этаноламином, глюкозамином, саркозином, серинолом, трис-гидроксиметиламинометаном, аминопропандиолом, основанием Совака, 1-амино-2,3,4-бутантриолом. Кроме того, группы, содержащие основной азот, могут быть кватернизованы такими реагентами, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутил-хлориды, -бромиды и -йодиды; диалкилсульфаты, подобные диметил-, диэтил- и дибутил-сульфату; и диамилсульфаты; длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарил-хлориды, -бромиды и -йодиды; аралкилгалогениды, подобные бензил- и фенетил-бромидам, и другие.

Специалисты в данной области техники далее признают, что соли присоединения кислот к заявленным соединениям могут быть получены по реакции соединений с пригодной неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных способов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов с кислыми соединениями изобретения получают по реакции соединений изобретения с пригодным основанием с помощью множества известных методов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений настоящего изобретения в виде отдельных солей, или в виде любой смеси указанных солей, в любом соотношении.

В настоящем тексте, в частности, в экспериментальной части, в случае описания синтеза промежуточных соединений и соединений - примеров настоящего изобретения, когда соединение упоминается в форме соли с соответствующим(ей) основанием или кислотой, точный стехиометрический состав указанной формы соли, полученной с помощью соответствующего способа получения и/или очистки, в большинстве случаев не раскрыт, т.е. является неизвестным.

Если не указано иное, суффиксы в химических названиях или структурных формулах, как, например, "гидрохлорид", "трифторацетат", "натриевая соль", или " ×HCl", "× CF_3COOH", "× Na^+", следует понимать не в качестве стехиометрической характеристики, а исключительно в качестве указания на форму соли.

Это аналогично применимо и к случаям, в которых промежуточные соединения синтеза или соединения - примеры или их соли были получены с помощью описанных способов получения и/или очистки в виде сольватов, таких как гидраты с (если он определенного типа) неизвестным стехиометрическим составом.

Соли включают нерастворимые в воде и, в частности, растворимые в воде соли.

Кроме того, изобретением охватываются производные соединений формулы (I) и их соли, которые подвергаются превращению в соединения формулы (I) или их соли в биологической системе (биопредшественники или пролекарства). Указанная биологическая система представляет собой, например, организм млекопитающего, в частности, человека. Биопредшественники, например, подвергаются превращению в соединения формулы (I) или их соли с помощью метаболических процессов.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы, соединений настоящего изобретения, либо в виде отдельного полиморфа, либо в виде смеси из более чем одного полиморфа, в любом соотношении.

В контексте свойств соединений настоящего изобретения термин "фармакокинетический профиль" означает один единственный параметр или комбинацию параметров, включая проницаемость, биодоступность, воздействие и фармакодинамические параметры, такие как продолжительность или величина фармакологического действия, измеренные в подходящем эксперименте. Соединения с улучшенным

фармакокинетическим профилем, например, могут применяться в более низких дозах для достижения одного и того же действия, могут обеспечить более длительное действие, либо могут обеспечить комбинацию обоих действий.

В настоящее время было обнаружено, и это составляет основу настоящего изобретения, что указанные соединения настоящего изобретения имеют неожиданные и полезные свойства.

В частности, неожиданно было обнаружено, что соединения в соответствии с настоящим изобретением эффективно действуют в качестве антагониста или отрицательного аллостерического модулятора P2X4.

Аллостерический модулятор представляет собой вещество, которое опосредованным путем влияет (модулирует) на действия агониста или обратного агониста в отношении целевого белка, например, рецептора. Аллостерические модуляторы связываются с сайтом, отличным от сайта связывания ортостерического агониста. Обычно они индуцируют конформационное изменение в структуре белка. Отрицательный модулятор (NAM) ослабляет действия ортостерического лиганда, но неактивен в отсутствие ортостерического лиганда.

Промышленная применимость и медицинские показания

Как упомянуто выше, неожиданно было обнаружено, что соединения настоящего изобретения эффективно действуют в качестве антагониста или отрицательного аллостерического модулятора P2X4.

Соединение в соответствии с изобретением применяют для производства лекарственного средства.

Дополнительным аспектом изобретения является применение соединений в соответствии с формулой (I), (Ia) или (Ib) для лечения или профилактики заболеваний.

Кроме того, изобретение относится к соединению общей формулы (I), (Ia) или (Ib), или N-оксиду, соли, или стереоизомеру указанного соединения, или соли указанного N-оксида, или стереоизомера, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, как описано и определено в настоящем патенте, для применения для лечения или профилактики заболевания.

Изобретение кроме того относится к способу применения соединения общей формулы (I), (Ia) или (Ib), или N-оксида, соли, или стереоизомера указанного соединения, или соли указанного N-оксида, или стереоизомера, для лечения нарушений и заболеваний млекопитающих и человека, которые включают перечисленные ниже, но не ограничиваются ими:

мочеполовые, желудочно-кишечные, респираторные, пролиферативные и связанные с болью заболевания, состояния и нарушения;

гинекологические заболевания, включая первичную и вторичную дисменорею, диспареунию, вульводинию, эндометриоз и аденомиоз; боль, связанная с эндометриозом; симптомы, связанные с эндометриозом, где указанными симптомами являются, в частности, абдоминальная боль, дисменорея, диспареуния, дизурия, дисхезия или тазовая гиперчувствительность;

болезненные состояния мочевыводящих путей, включая состояния, связанные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении, или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия предстательной железы; гиперплазия предстательной железы; простатит; детрузорная гиперрефлексия; гиперактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные с гиперактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовая гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодиния; цистит, в частности, интерстициальный цистит; идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря; болезнь почек как синдром гиперпростагландина E, классический синдром Бартера;

злокачественное новообразование, боль, связанная со злокачественным новообразованием и опухолевая кахексия;

эпилепсия, парциальные и генерализованные припадки;

респираторные нарушения, включая астму, хроническое обструктивное заболевание легких, фиброз легких, интерстициальный фиброз легких, бронхоспазм, хронический кашель, рефрактерный хронический кашель, идиопатический хронический кашель;

желудочно-кишечные нарушения, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), желчную колику и другие расстройства билиарного тракта, почечную колику, СРК с преобладанием диареи; гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное вздутие, болезнь Крона и т.п.;

жировые нарушения печени, в частности, NASH (неалкогольный стеатогепатит); фиброзные заболевания, включая фиброз легких, фиброз сердца, фиброз почек и фиброз других органов; метаболический синдром, включая, например, резистентность к инсулину, гипертензию, рефрактерную гипертензию, дислипопротеинемию и ожирение, сахарный диабет, в частности, диабет II типа, инфаркт миокарда; атеросклероз; нарушения липидного обмена;

нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ишемия головного мозга, травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга;

зуд;

расстройства сердечной деятельности, включая ишемически-реперфузионное повреждение, сердечную ишемию.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу применения соединения общей формулы (I), (Ia) или (Ib) или N-оксида, соли, или стереоизомера указанного соединения, или соли указанного N-оксида, или стереоизомера, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, для лечения связанных с болью нарушений и заболеваний млекопитающих, которые включают перечисленные ниже, но не ограничиваются ими:

связанные с болью заболевания или нарушения, выбранные из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных расстройств кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника), подагры, артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдрома жжения полости рта, ожогов, мигрени или кластерной головной боли,

повреждения нерва, травматического повреждения нерва, посттравматических повреждений (включая костные и спортивные травмы), неврита, невралгий, отравления, ишемического поражения, интерстициального цистита, злокачественного новообразования, невралгии тройничного нерва, невропатии малых волокон, диабетической невропатии, хронического артрита и связанных с ним невралгий, индуцированной ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии, зуда; нарушения заживления ран и заболевания скелета, подобного дегенерация суставов.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу применения соединения общей формулы (I), (Ia) или (Ib) или N-оксида, соли, или стереоизомера указанного соединения, или соли указанного N-оксида, или стереоизомера, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, для лечения нарушений и заболеваний млекопитающих и человека, которые связаны с болью или болевыми синдромами, которые, в частности, представляют собой:

болевые синдромы (включая гипералгезию, аллодинию, острую и хроническую воспалительную и невропатическую боль), предпочтительно воспалительную боль, боль в нижней части спины, хирургическую боль, висцеральную боль, зубную боль, периодонтит, предменструальную боль, боль, связанную с эндометриозом, боль, связанную с фиброзными заболеваниями, центральную боль, боль, вызванную синдромом жжения полости рта, боль, вызванную ожогами, боль, вызванную мигренью, кластерную головную боль, боль, вызванную повреждением нерва, боль, вызванную невритом, невралгии, боль, вызванную отравлением, боль, вызванную ишемическим поражением, боль, вызванную интерстициальным циститом, боль, связанную со злокачественным новообразованием, боль, вызванную вирусными, паразитарными или бактериальными инфекциями, боль, вызванную травматическим повреждением нерва, боль, вызванную посттравматическими повреждениями (включая костные и спортивные травмы), боль, вызванную невралгией тройничного нерва, боль, связанную с невропатией малых волокон, боль, связанную с диабетической невропатией, постгерпетическую невралгию, хроническую боль в нижней части спины, боль в шее, фантомные боли в ампутированных конечностях, синдром тазовой боли, хроническую тазовую боль, невромную боль, комплексный региональный болевой синдром, фибромиалгию, миофасциальные нарушения, боль, связанную с желудочно-кишечным вздутием, боль при хроническом артрите и связанные с ним невралгии, и боль, связанную со злокачественное новообразование, морфинорезистентную боль, боль, связанную с химиотерапией, индуцированные ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии; и боль, связанную с заболеваниями или нарушениями, выбранными из группы, состоящей из абдоминальной боли, такой как функциональные расстройства кишечника, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, и выбранными из группы артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит).

Таким образом, соединения изобретения, как ожидается, будут полезными для лечения воспаления. Термин "воспаление" также следует понимать как включающий любое воспалительное заболевание, нарушение или состояние как таковое, любое состояние, которое имеет воспалительный компонент, связанный с ним, и/или любое состояние, которое характеризуется воспалением в качестве симптома, включая, среди прочего, острые, хронические, язвенные, фиброзные, аллергические и аутоиммунные заболевания, инфекцию патогенами, иммунные реакции вследствие гиперчувствительности, попадание инородных тел, механическое травмирование, некроз, эндометриоз и другие формы воспаления, известные специалистам в данной области техники. Таким образом, для целей настоящего изобретения термин также включает воспалительную боль, боль в общем смысле и/или лихорадку. Соединения настоящего изобретения также могут быть полезными для лечения вирусных инфекций (например, гриппа, простуды, опоясывающего герпеса, гепатита С и ВИЧ), бактериальных инфекций, грибковых инфекций, для хирургических или стоматологических процедур, для лечения злокачественных новообразований (например, меланомы, рака молочной железы, рака ободочной кишки, рака легких и рака предстательной железы), артрита, остеоартрита, ювенильного артрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, ревматической лихорадки, анкилозирующего спондилита, болезни Ходжкина, системной красной волчанки, васкулита, панкреатита, нефрита, бурсита, конъюнктивита, ирита, склерита, увеита, для заживления ран, для лечения дерматита, экземы, удара, сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний, аллергических нарушений, ринита, язв, слабо-умеренно выраженного язвенного колита, семейного аде-

номатозного полипоза, коронарной болезни сердца, саркоидоза и любого другого заболевания с воспалительным компонентом.

Соединения изобретения, как ожидается, также будут полезными для лечения состояний, связанных с потерей костной ткани у субъекта или вызывающих ее. Состояния, которые можно упомянуть в связи с этим, включают остеопороз, остеоартрит, болезнь Педжета и/или заболевания пародонта.

По причине P2X4 - антагонизирующей активности соединения в соответствии с изобретением являются полезными для облегчения боли, лихорадки и воспаления при ряде состояний, включая ревматическую лихорадку, симптомы, связанные с гриппом или другими вирусными инфекциями, простуду, боль в нижней части спины и боль в шее, дисменорею, головную боль, мигрень (острую и для профилактического лечения), зубную боль, растяжения и перегрузки, миозит, невралгию, синовит, артрит, включая ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, дегенеративные заболевания суставов (остеоартрит), острую подагру и анкилозирующий спондилит, острые, подострые и хронические скелетно-мышечные болевые синдромы, такие как бурсит, ожоги, травмы, и боль после хирургических (послеоперационная боль) и стоматологических процедур, а также для упреждающего лечения хирургической боли. Боль может представлять собой слабую боль, умеренную боль, сильную боль, скелетно-мышечную боль, комплексный региональный болевой синдром, невропатическую боль, боль в спине, такую как острая висцеральная боль, невропатии, боль вследствие острой травмы, вызванные химиотерапией состояния мононевропатической боли, состояния полиневропатической боли (такие как диабетическая периферическая невропатия и/или вызванная химиотерапией невропатия), состояния автономной невропатической боли, болевые состояния, которые связаны с поражением периферической нервной системы (PNS) или поражением или заболеванием центральной нервной системы (CNS), полирадикулопатию шейного, поясничного или пояснично-крестцового типа, синдром конского хвоста, синдром грушевидной мышцы, параплегию, квадриплегию, болевые состояния, относящиеся к различным состояниям полиневрита, в основе которых лежат различные инфекции, химические повреждения, лучевая экспозиция, первопричинные заболевания или состояния дефицита (такие как авитаминоз, витаминная недостаточность, гипотиреоидизм, порфирия), злокачественное новообразование, ВИЧ, аутоиммунное заболевание, такое как рассеянный склероз и повреждение спинного мозга, фибромиалгию, повреждение нерва, ишемию, нейродегенерацию, удар, постинсультную боль, воспалительные нарушения, эзофагит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD), синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, гиперактивный мочевой пузырь, тазовую гиперчувствительность, недержание мочи, цистит, язву желудка, язву двенадцатиперстной кишки, мышечную боль, боль, вызванную коликой и реперкуссионную боль. Соединения настоящего изобретения также могут быть полезными для лечения или предотвращения гемофильной артропатии и болезни Паркинсона.

Изобретение также относится к способу применения соединения общей формулы (I), (Ia) или (Ib) или N-оксида, соли, или стереоизомера указанного соединения, или соли указанного N-оксида, или стереоизомера, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, для лечения состояний, которые поддаются лечению с помощью ингибирования индуцированного простаноидами сокращения гладких мышц путем предотвращения синтеза сократительных простаноидов и, следовательно, способ может иметь значение для применения для лечения дисменореи, предупреждения преждевременных родов и лечения астмы.

Настоящее изобретение относится к способу применения соединения общей формулы (I), (Ia) или (Ib) или N-оксида, соли, или стереоизомера указанного соединения, или соли указанного N-оксида, или стереоизомера, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, для лечения злокачественного новообразования и гиперпролиферативных нарушений. Гиперпролиферативные нарушения включают, но не ограничиваются перечисленными, например псориаз, келоиды, и другие гиперплазии, поражающие кожу, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (BPH), солидные опухоли, такие как рак молочной железы, дыхательных путей, головного мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевыводящих путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, рак щитовидной железы, паращитовидной железы и их отдаленные метастазы. Такие нарушения также включают лимфомы, саркомы и лейкемии.

Примеры типов рака молочной железы включают, но не ограничиваются перечисленными, инвазивную дуктальную карциному, инвазивную лобулярную карциному, и дуктальную карциному in situ, и лобулярную карциному in situ.

Примеры типов рака дыхательных путей включают, но не ограничиваются перечисленными, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному легкого, а также аденому бронха и плевропульмонарную бластому.

Примеры типов рака головного мозга включают, но не ограничиваются перечисленными, глиому ствола головного мозга и гипофтальмичную глиому, астроцитому мозжечка и мозга, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль пинеальной области.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются перечисленными, рак предстательной железы и яичка.

Опухоли женских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются перечисленными, рак

эндометрия, шейки матки, яичника, влагалища и вульвы, а также саркому матки.

Опухоли пищеварительного тракта включают, но не ограничиваются перечисленными, анальный рак, рак ободочной кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, ректальный рак, рак тонкой кишки и слюнной железы.

Опухоли мочевыводящих путей включают, но не ограничиваются перечисленными, рак мочевого пузыря, мужского полового члена, почки и рак почечной лоханки, мочеточника, уретры и человеческий папиллярный рак почек.

Глазные типы рака включают, но не ограничиваются перечисленными, внутриглазную меланому и ретинобластому.

Примеры типов рака печени включают, но не ограничиваются перечисленными, гепатоцеллюлярную карциному (печеночно-клеточные карциномы с фиброламеллярным вариантом или без него), холангиокарциному (карциному внутрипеченочных желчных протоков) и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Типы рака кожи включают, но не ограничиваются перечисленными, чешуйчатоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак кожи из клеток Меркеля и немеланомный рак кожи.

Типы рака головы и шеи включают, но не ограничиваются перечисленными, гортанный, подглоточный, носоглоточный, ротоглоточный рак, рак губ и ротовой полости и плоскоклеточный рак.

Лейкемии включают, но не ограничиваются перечисленными, связанную со СПИДом лимфому, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркита, болезнь Ходжкина и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают, но не ограничиваются перечисленными, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную волокнистую гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкемии включают, но не ограничиваются перечисленными, острую миелоидную лейкемию, острую лимфобластную лейкемию, хроническую лимфоцитарную лейкемию, хроническую миелогенную лейкемию и волосатоклеточную лейкемию.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединения общей формулы (I), (Ia) или (Ib) или N-оксида, соли, или стереоизомера указанного соединения, или соли указанного N-оксида, или стереоизомера, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, для лечения гинекологического заболевания, предпочтительно дисменореи, диспареунии, вульводинии или эндометриоза, боли, связанной с эндометриозом, или других симптомов, связанных с эндометриозом, где указанными симптомами являются, в частности, острая и хроническая абдоминальная боль, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединения настоящего изобретения и его композиции для лечения заболевания мочевыводящих путей, в частности, гиперактивного мочевого пузыря или цистита, предпочтительно интерстициального цистита.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединения настоящего изобретения и его композиции для лечения респираторного нарушения, предпочтительно кашля, в частности, хронического кашля.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединения настоящего изобретения и его композиции для лечения нейродегенеративных нарушений, предпочтительно ишемического повреждения головного мозга, повреждения спинного мозга и рассеянного склероза.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединения общей формулы (I), (Ia) или (Ib) или N-оксида, соли, или стереоизомера указанного соединения, или соли указанного N-оксида, или стереоизомера, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, для лечения артрита, в частности, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита (Burnstock и др., 2012 Pharmacol Rev. 64:834-868).

Эти нарушения были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с подобной этиологией у других млекопитающих, и могут лечиться путем введения фармацевтических композиций настоящего изобретения.

Термин "лечить" или "лечение", как он указан в данном документе, использован традиционно, например, подразумевает ведение пациента или уход за ним с целью борьбы с состоянием, облегчения, уменьшения, освобождения, улучшения состояния, и т.д., заболевания или нарушения, такого как гинекологическое заболевание или заболевание, связанное с нежелательной пролиферацией, подобное эндометриозу или злокачественному новообразованию.

Предпочтительно, заболевания, которые подвергаются лечению указанным способом, представляют собой гинекологические расстройства, более предпочтительно дисменорею, диспареунию или эндометриоз, боль, связанную с эндометриозом, или другие симптомы, связанные с эндометриозом, где указанными симптомами являются, в частности, острая и хроническая абдоминальная боль, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия.

Дальнейшими заболеваниями, которые можно лечить указанным способом, являются остеоартрит, диабетическая невропатия, синдром жжения полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, мигреневые расстройства, хронический кашель, астма, зуд, заболевание раздраженного кишечника, гиперактивный мочевой пузырь, гиперплазия предстательной железы, интерстициальный цистит.

Предпочтительно, способ лечения заболеваний, упомянутых выше, не ограничивается лечением указанных заболеваний, а также включает лечение боли, относящейся к указанным заболеваниям или связанной с ними.

Соединения настоящего изобретения могут применяться, в частности, для терапии и предотвращения, т.е. профилактики, мочеполового заболевания, желудочно-кишечного заболевания, респираторного или связанного с болью заболевания, состояния или нарушения.

Фармацевтические композиции соединений изобретения

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений настоящего изобретения. Эти композиции могут быть использованы для достижения желательного фармакологического действия путем введения пациенту, который нуждается в этом. Пациент, для целей настоящего изобретения, является млекопитающим, включая человека, который нуждается в лечении специфического состояния или болезни.

Поэтому, настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, которые содержат фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное средство и фармацевтически эффективное количество соединения, или его соль, настоящего изобретения.

Другим аспектом изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемое вспомогательное средство для лечения заболевания, упомянутого выше, особенно для лечения гематологических опухолей, солидных опухолей и/или их метастазов.

Фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное средство предпочтительно представляет собой носитель, который нетоксичен и безвреден для пациента при концентрациях, соответствующих эффективной активности активного компонента таким образом, чтобы любые побочные действия, приписываемые носителю, не искажали благоприятные воздействия активного компонента. Носители и вспомогательные средства представляют собой все типы добавок, способствующие композиции быть подходящий для введения.

Фармацевтически эффективное количество соединения предпочтительно представляет собой то количество, которое приводит к результату или оказывает предполагаемое влияние на специфическое состояние, которое подвергается лечению.

Соединения настоящего изобретения можно вводить с фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными средствами, хорошо известными в данной области, используя любые эффективные обычные единичные дозированные формы, включая препараты с немедленным, замедленным и пролонгированным высвобождением, перорально, парентерально, местно, назально, офтальмично, оптически, сублингвально, ректально, вагинально, подкожно, внутриматочно и т.п.

Для перорального введения соединения могут быть составлены в твердые или жидкие препараты, такие как капсулы, пилюли, таблетки, пастилки, леденцы, плавленые формы, порошки, растворы, суспензии или эмульсии, которые могут быть приготовлены согласно методам, известным в данной области для получения фармацевтических композиций. Твердые дозированные формы могут представлять собой капсулу, которая может быть стандартного желатинового типа с твердой или мягкой оболочкой, содержащую вспомогательные средства, например, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества и инертные наполнители, такие как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал.

В другом варианте осуществления соединения настоящего изобретения могут быть таблетированы с обычными таблеточными основаниями, такими как лактоза, сахароза и кукурузный крахмал в комбинации со связывающими веществами, такими как акация, кукурузный крахмал или желатин, дезинтегрирующими средствами, предназначенными для того, чтобы способствовать распаду и растворению таблетки после введения, такими как картофельный крахмал, альгиновая кислота, кукурузный крахмал и гуаровая смола, трагакантовая камедь, акация, смазывающими веществами, предназначенными для улучшения текучести при гранулировании таблеток и для предотвращения прилипания таблеточного вещества на поверхности таблеточного пресса и пуансонов, как, например, тальк, стеариновая кислота или стеарат магния, кальция или цинка, красителями, окрашивающими средствами и ароматизирующими средствами, такими как мята, масло гаультерии или ароматизатор "вишня", предназначенными для того, чтобы повысить эстетические качества таблеток и сделать их более приемлемыми для пациента. Подходящие вспомогательные вещества для использования в пероральных жидких дозированных формах включают фосфат дикальция и разбавители, такие как вода и спирты, например, этанол, бензиловый спирт и полиэтиленовые спирты, или с добавлением фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, суспендирующего средства или эмульгирующего средства, или без них. Различные другие вещества могут присутствовать в качестве оболочек или для модификации иным образом физической формы единицы дозирования. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или и тем, и другим.

Диспергируемые порошки и гранулы являются подходящими для составления водной суспензии. Они обеспечивают активный компонент в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие средства и суспендирующие средства иллюстрируются уже упомянутыми выше. Могут также присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подслащающие, ароматизирующие и окрашивающие средства, описанные выше.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут также находиться в виде эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как жидкий парафин или смесь растительных масел. Подходящие эмульгирующие средства могут представлять собой (1) природные смолы, такие как гуммиарабик и трагакантовая камедь, (2) природные фосфатиды, такие как фосфатиды соевых бобов и лецитин, (3) сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гекситол ангидридов, например, сорбитан моноолеат, (4) продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитан моноолеат. Эмульсии могут также содержать подслащивающие и ароматизирующие средства.

Масляные суспензии могут быть составлены путем суспендирования активного компонента в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, сезамовое масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, такой как, например, воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например, этил или н-пропил n-гидроксибензоат; одно или несколько окрашивающих средств; одно или несколько ароматических средств; и одно или несколько подслащивающих средств, таких как сахароза или сахарин.

Сиропы и эликсиры могут быть составлены с помощью подслащивающих средств, таких как, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахароза. Такие препараты могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, и консервант, такой как метил- и пропилпарабены, и ароматизирующие и окрашивающие средства.

Соединения настоящего изобретения можно также вводить парентерально, то есть, подкожно, внутривенно, интраокулярно, интрасиновиально, внутримышечно или интраперитонеально, в виде инъекционных дозировок соединения в предпочтительно физиологически приемлемом разбавителе с фармацевтическим носителем, который может представлять собой стерильную жидкость или смесь жидкостей, таких как вода, физиологический раствор, водные растворы декстрозы и родственных сахаров, спирт, такой как этанол, изопропиловый спирт или гексадециловый спирт, гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, глицеринкетали, такие как 2,2-диметил-1,1-диоксолан-4-метанол, простые эфиры, такие как поли(этиленгликоль) 400, масло, жирная кислота, сложный эфир жирной кислоты или глицерид жирной кислоты, или ацетилированный глицерид жирной кислоты с добавлением фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, такого как мыло или детергент, суспендирующего средства, такого как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза, или эмульгирующих средств и других фармацевтических адъювантов, или без них.

Примеры масел, которые могут использоваться в парентеральных препаратах настоящего изобретения, представляют собой таковые из нефти, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, сезамовое масло, хлопковое масло, кукурузное масло, оливковое масло, вазелин и минеральное масло. Подходящие жирные кислоты включают олеиновую кислоту, стеариновую кислоту, изостеариновую кислоту и миристиновую кислоту. Подходящими сложными эфирами жирной кислоты являются, например, этилолеат и изопропилмиристат. Подходящие мыла включают соли жирной кислоты и щелочного металла, аммония и триэтаноламина, и подходящие детергенты включают катионоактивные детергенты, например, галогениды диметилдиалкиламмония, галогениды алкилпиридиния и алкиламинацетаты; анионные детергенты, например, алкил-, арил- и олефинсульфонаты, алкил-, олефин-, простой эфир- и моноглицеридсульфаты и сульфосукцинаты; неионные детергенты, например, оксиды жирных аминов, алканоламиды жирных кислот, и поли(оксиэтиленоксипропилен)ы или сополимеры этиленоксида или пропиленоксида; и амфотерные детергенты, например, алкил-бета-аминопропионаты и четвертичные аммониевые соли 2-алкилимидазолина, а также смеси.

Парентеральные композиции настоящего изобретения будут типично содержать приблизительно от 0.5% приблизительно до 25% по массе активного компонента в растворе. Также могут преимущественно использоваться консерванты и буферы. Чтобы минимизировать или устранить раздражение в участке инъекции, такие композиции могут содержать неионное поверхностно-активное вещество, имеющее гидрофильно-липофильный баланс (HLB) предпочтительно от приблизительно 12 до приблизительно 17. Количество поверхностно-активного вещества в таком препарате предпочтительно колеблется от приблизительно 5 до приблизительно 15% по массе. Поверхностно-активное вещество может быть одним компонентом, имеющим вышеупомянутый HLB, или может представлять смесь двух или большего числа компонентов, имеющих желательный HLB.

Примеры поверхностно-активных веществ, используемых в парентеральных препаратах, представляют собой класс сложных эфиров полиэтиленсорбитана и жирной кислоты, как, например, сорбитанмо-

ноолеат, и высокомолекулярные аддукты этиленооксида с гидрофобным основанием, образованным конденсацией пропиленоксида с пропиленгликолем.

Фармацевтические композиции могут быть в виде стерильных инъекционных водных суспензий. Такие суспензии могут быть составлены согласно известным методам с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, таких как, например, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметил-целлюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; диспергирующих или смачивающих средств, которые могут представлять собой природный фосфатид, такой как лецитин, продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой, например, полиоксиэтиленстеарат, продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом, например, гептадека-этиленоксицетанол, продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситола, такой как полиоксиэтиленсорбитмоноолеат, или продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситолангидрида, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат.

Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе. Разбавителями и растворителями, которые могут использоваться, являются, например, вода, раствор Рингера, изотонические растворы хлорида натрия и изотонические растворы глюкозы. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используются в качестве растворителей или суспендирующих сред. С этой целью, может использоваться любое мягкое, нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных форм можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Композицию изобретения можно также вводить в виде суппозиториев для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции могут быть получены путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но становится жидким при ректальной температуре и будет поэтому таять в прямой кишке для высвобождения лекарственного средства. Такими веществами являются, например, масло какао и полиэтиленгликоль.

Препараты с контролируемым высвобождением для парентерального введения включают липосомальную, полимерную микросферу и полимерные гелевые препараты, которые известны в данной области.

Может быть желательно или необходимо вводить фармацевтическую композицию пациенту через механическое устройство доставки. Конструкция и использование механических устройств доставки для доставки фармацевтических средств хорошо известны в данной области. Прямые методы введения, например, позволяющие введение лекарственного средства непосредственно в головной мозг обычно предполагают размещение катетера для доставки лекарственного средства в систему желудочков пациента, чтобы обойти гемоэнцефалический барьер. Одна такая имплантируемая система доставки, используемая для транспорта средств в определенные анатомические участки организма, описана в патенте США № 5011472, опубликованном 30 апреля 1991 г.

Композиции изобретения могут также содержать другие обычные фармацевтически приемлемые компоненты, в общем обозначаемые как носители или разбавители, по мере необходимости или по желанию. Могут использоваться обычные методики для приготовления таких композиций в пригодных дозируемых формах.

Такие компоненты и методики включают описанные в следующих ссылках, каждая из которых включена авторами путем ссылки: Powell, M.F. и др., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; и Nema, S. и др., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Обычно используемые фармацевтические компоненты, которые могут использоваться как пригодные для составления композиции для ее намеченного пути введения, включают:

подкисляющие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, уксусную кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, соляную кислоту, азотную кислоту);

подщелачивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, раствор аммиака, карбонат аммония, диэтаноламин, моноэтаноламин, гидроксид калия, борат натрия, карбонат натрия, гидроксид натрия, триэтаноламин, троламин);

адсорбенты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, порошкообразную целлюлозу и активированный древесный уголь);

аэрозольные пропелленты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, углекислый газ, CCl_2F_2, $F_2ClC\text{-}CClF_2$ и $CClF_3$),

средства для вытеснения воздуха (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, азот и аргон);

противогрибковые консерванты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, бензойную кислоту, бутилпарабен, этилпарабен, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия);

антибактериальные консерванты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, хлорид бензалкония, хлорид бензэтония, бензиловый спирт, хлорид цетилпиридиния, хлорбутанол, фенол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилмеркурия и тимерозал);

антиоксиданты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, аскорбиновую кислоту, аскорбил пальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, гипофосфорную кислоту, монотиоглицерин, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, метабисульфит натрия);

связывающие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, блоксополимеры, природный и синтетический каучук, полиакрилаты, полиуретаны, силиконы, полисилоксаны и сополимеры бутадиенстирола);

буферные средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, метафосфат калия, фосфат дикалия, ацетат натрия, безводный цитрат натрия и дигидрат цитрата натрия),

средства-носители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, акациевый сироп, ароматический сироп, ароматический эликсир, вишневый сироп, сироп какао, апельсиновый сироп, сироп, кукурузное масло, минеральное масло, арахисовое масло, сезамовое масло, бактериостатический натрия хлорид для инъекций и бактериостатическую воду для инъекций), хелатирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, динатрия эдетат и эдетовую кислоту),

красители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, FD&C Красный № 3, FD&C Красный № 20, FD&C Желтый № 6, FD&C Синий № 2, D&C Зеленый № 5, D&C Оранжевый № 5, D&C Красный № 8, карамель и оксид железа красный);

просветляющие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, бентонит);

эмульгирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, акацию, цетомакрогол, цетиловый спирт,

глицерилмоностеарат, лецитин, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтилен 50 моностеарат);

инкапсулирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, желатин и ацетат фталат целлюлозы),

ароматизаторы (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, анисовое масло, коричное масло, какао, ментол, апельсиновое масло, масло мяты и ванилин);

гигроскопические вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, глицерин, пропиленгликоль и сорбит);

отмучивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, минеральное масло и глицерин);

масла (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, арахисовое масло, минеральное масло, оливковое масло, ореховое масло, сезамовое масло и растительное масло);

основания мазей (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, ланолин, гидрофильную мазь, полиэтиленгликолевую мазь, вазелин, гидрофильный вазелин, белую мазь, желтую мазь и мазь с розовой водой);

усиливающие проницаемость средства (трансдермальная доставка) (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, моногидрокси- или полигидроксиспирты, моно- или поливалентные спирты, насыщенные или ненасыщенные жирные спирты, насыщенные или ненасыщенные жирные сложные эфиры, насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, эфирные масла, фосфатидильные производные, цефалин, терпены, амиды, эфиры, кетоны и мочевины),

пластификаторы (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, диэтилфталат и глицерин);

растворители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, этанол, кукурузное масло, хлопковое масло, глицерин, изопропиловый спирт, минеральное масло, олеиновую кислоту, арахисовое масло, очищенную воду, воду для инъекций, стерильную воду для инъекций и стерильную воду для ирригаций);

усиливающие жесткость средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, цетиловый спирт, цетиловые сложные эфиры, воск, микрокристаллический воск, парафин, стеариловый спирт, белый воск и желтый воск);

основания суппозиториев (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, масло какао и полиэтиленгликоли (смеси));

поверхностно-активные вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, бензалкония хлорид, ноноксинол 10, октоксинол 9, полисорбат 80, натрия лаурилсульфат и сорбитанмонопальмитат);

суспендирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, агар, бентонит, карбомеры, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу,

гидроксипропилметилцеллюлозу, каолин, метилцеллюлозу, трагакант и вигум);

подслащивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, аспартам, декстрозу, глицерин, маннит, пропиленгликоль, натрий сахарин, сорбит и сахарозу);

таблеточные антиадгезивные вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, стеарат магния и тальк);

таблеточные связывающие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, акацию, альгиновую кислоту, натрий карбоксиметилцеллюлозу, прессуемый сахар, этилцеллюлозу, желатин, жидкую глюкозу, метилцеллюлозу, несшитый поливинилпирролидон и прежелатинизированный крахмал);

разбавители для таблеток и капсул (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, двухосновный фосфат кальция, каолин, лактозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, осажденный карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат натрия, сорбит и крахмал);

средства для таблеточной оболочки (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, жидкую глюкозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, ацетатфталат целлюлозы и шеллак);

вспомогательные вещества для прямого прессования таблеток (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, двухосновный фосфат кальция);

таблеточные дезинтегранты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, альгиновую кислоту, кальций карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакриллин калия, поперечно сшитый поливинилпирролидон, альгинат натрия, натрия крахмалгликолят и крахмал);

таблеточные скользящие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал и тальк);

таблеточные смазывающие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, стеариновую кислоту и стеарат цинка);

пигменты таблеток/капсул (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, диоксид титана);

таблеточные полирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, карнаубский воск и белый воск);

загустители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, пчелиный воск, цетиловый спирт и парафин);

средства тоничности (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, декстрозу и хлорид натрия);

увеличивающие вязкость средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, альгиновую кислоту, бентонит, карбомеры, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, альгинат натрия и трагакант); и

смачивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, гептадекаэтиленоксицетанол, лецитин, сорбитмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат и полиоксиэтиленстеарат).

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением можно проиллюстрировать следующим образом:

Стерильный в/в раствор: 5 мг/мл раствор целевого соединения настоящего изобретения можно приготовить с использованием стерильной инъекционной воды, и, в случае необходимости, проводят коррекцию pH. Раствор разводят для введения до 1-2 мг/мл с помощью стерильной 5% декстрозы и вводят как в/в инфузию приблизительно в течение 60 мин.

Лиофилизированный порошок для в/в введения: стерильный препарат можно приготовить с использованием (i) 100-1000 мг целевого соединения настоящего изобретения в виде лиофилизированного порошка, (ii) 32-327 мг/мл цитрата натрия, и (iii) 300-3000 мг Декстрана 40. Препарат восстанавливают с помощью стерильного, инъекционного физиологического раствора или 5% декстрозы до раствора с концентрацией 10-20 мг/мл, который дополнительно разбавляют с помощью физиологического раствора или 5% декстрозы до 0.2-0.4 мг/мл, и вводят либо в/в болюсом, либо в/в инфузией в течение 15-60 мин.

Внутримышечная суспензия: следующий раствор или суспензию можно приготовить для внутримышечной инъекции:

50 мг/мл целевого, водонерастворимого соединения настоящего изобретения;

5 мг/мл натрий карбоксиметилцеллюлозы;

4 мг/мл ТВИН 80;

9 мг/мл хлорида натрия;

9 мг/мл бензилового спирта.

Капсулы с твердой оболочкой: большое количество капсул готовят путем заполнения каждой из стандартных двойных твердых желатиновых капсул 100 мг порошкообразного активного компонента, 150 мг лактозы, 50 мг целлюлозы и 6 мг стеарата магния.

Мягкие желатиновые капсулы: готовят смесь активного компонента в перевариваемом масле, таком как соевое масло, хлопковое масло или оливковое масло, и вводят с помощью насоса положительного вытеснения в размягченный желатин с образованием мягких желатиновых капсул, содержащих 100 мг

активного компонента. Капсулы промывают и высушивают. Активный компонент может быть растворен в смеси полиэтиленгликоля, глицерина и сорбита с получением смешивающейся с водой лекарственной смеси.

Таблетки: большое количество таблеток готовят в соответствии с обычными методиками так, чтобы единица дозировки составляла 100 мг активного компонента, 0.2 мг коллоидного кремния диоксида, 5 мг стеарата магния, 275 мг микрокристаллической целлюлозы, 11 мг крахмала и 98.8 мг лактозы. Могут наноситься пригодные водные и неводные покрытия для увеличения вкусовой привлекательности, улучшения элегантности и стабильности или задержки всасывания.

Таблетки/капсулы с немедленным высвобождением: они представляют собой твердые пероральные дозированные формы, полученные с помощью стандартных и новых процессов. Эти единицы принимают перорально без воды для немедленного высвобождения и доставки препарата. Активный компонент смешивают в жидкости, содержащей компоненты, такие как сахар, желатин, пектин и подсластители. Эти жидкости отверждают в твердые таблетки или каплеты путем высушивания вымораживанием и методами экстракции из твердого состояния. Лекарственные соединения могут быть спрессованы с вязкоупругими и термоэластичными сахарами и полимерами или шипучими компонентами для получения пористых матриц, предназначенных для немедленного высвобождения без необходимости запивать водой.

Доза и введение

На основании стандартных лабораторных методов, известных для оценки соединений, пригодных для лечения нарушений и/или заболеваний, которые находятся под влиянием P2X4, с помощью стандартных тестов на токсичность и стандартных фармакологических исследований для определения параметров лечения состояний, идентифицированных выше, у млекопитающих, и путем сравнения этих результатов с результатами известных лекарственных средств, которые применяются для лечения этих состояний, может быть легко определена эффективная дозировка соединений настоящего изобретения для лечения каждого желательного показания. Количество активного компонента, подлежащее введению при лечении одного из этих состояний, может широко варьироваться согласно таким рассматриваемым факторам, как конкретное соединение и используемая единица дозировки, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, подвергающегося лечению, и природа и степень состояния, подвергающегося лечению.

Общее количество активного компонента, подлежащее введению, обычно будет варьироваться от приблизительно 0.001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг массы тела в сутки. Клинически пригодные схемы дозирования будут варьироваться от дозирования один-три раза в сутки до дозирования один раз каждые четыре недели. Кроме того, "лекарственные каникулы", в течение которых пациент не принимает лекарственное средство на протяжении определенного промежутка времени, могут быть выгодными для общего равновесия между фармакологическим действием и переносимостью. Единица дозировки может содержать приблизительно от 0.5 мг до приблизительно 1500 мг активного компонента, и может вводиться один или несколько раз в сутки или реже одного раза в сутки. Предпочтительная пероральная единица дозировки для введения соединений настоящего изобретения включает активный компонент в количестве, но не ограничивается указанным, от 0.1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг массы тела, которое водят от одного-трех раз в сутки до одного раза в неделю. Средняя суточная дозировка для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и использование методик инфузии, предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного ректального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного вагинального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0.1 до 200 мг, которые применяют один-четыре раза в сутки. Трансдермальная концентрация будет предпочтительно такой, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0.01 до 200 мг/кг. Режим среднего суточного дозирования ингаляцией предпочтительно будет составлять от 0.01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Несомненно определенный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого пациента будет варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояния, определенного лечащим диагностом, активности определенного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости выведения лекарственного средства из организма, комбинаций лекарственных средств, и т.п. Желательный способ лечения и количество доз соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции могут быть установлены квалифицированными специалистами в данной области с использованием обычных методов экспериментального лечения.

Комбинированная терапия

Термин "комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и может быть представлен в виде фиксированной комбинации, нефиксированной комбинации или набора компонентов.

Термин "фиксированная комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют как комбинацию, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют вместе в одной единичной лекарственной форме или в форме единого целого. Одним из примеров "фиксированной комбинации" является фармацевтическая композиция, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в смеси для одновременного введения, как например, в составе. Другим примером "фиксированной комбинации" является фармацевтическая комбинация, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в одной единице в не смешанном состоянии.

Термин "нефиксированная комбинация" или "набор компонентов" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют как комбинацию, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в более чем одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора компонентов является комбинация, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют раздельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора компонентов могут быть введены раздельно, последовательно, одновременно, параллельно или хронологически смещено.

Соединения настоящего изобретения могут вводиться в виде единственного фармацевтического средства или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтическими средствами, где комбинация не вызывает неприемлемые побочные действия. Настоящее изобретение относится также к таким комбинациям.

Такими фармацевтическими средствами, вводимыми в комбинациях, могут быть другие средства, обладающие антипролиферативным, антиноцицептивным и/или противовоспалительным действием, такие как, например, средства для лечения гематологических опухолей, солидных опухолей и/или их метастазов, и/или средства для лечения различных болевых синдромов и/или нежелательных побочных действий. Настоящее изобретение относится также к таким комбинациям.

Другие антигиперпролиферативные средства, подходящие для применения с композицией изобретения, включают, но не ограничиваются ими, соединения, одобренные для применения для лечения неопластических заболеваний в работе Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (девятое издание), ред. Molinoff и др., опубл. McGraw-Hill, с. 1225-1287, (1996), которая включена в настоящее описание посредством ссылки, в особенности, (химиотерапевтические) противораковые средства согласно приведенному выше определению.

Например, соединения настоящего изобретения можно комбинировать с известными гормональными терапевтическими средствами.

В частности, соединения настоящего изобретения могут вводиться в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с гормональными контрацептивами. Гормональные контрацептивы могут вводиться пероральным, подкожным, трансдермальным, внутриматочным или внутривагинальным путем, например, в виде комбинированных пероральных контрацептивов (КПК) или пилюль, содержащих только прогестин (ПТП), или устройств, содержащих гормоны, подобных имплантам, пластырям или внутривагинальным кольцам.

КПК включают, но не ограничиваются перечисленными, противозачаточные пилюли или методы контрацепции, в которых используют комбинацию эстрогена (эстрадиол) и прогестогена (прогестин). Эстрогенная часть в большинстве КПК представляет собой этинилэстрадиол. Некоторые КПК содержат эстрадиол или эстрадиол валерат.

Указанные КПК содержат прогестины норэтинодрел, норэтиндрон, норэтиндрон ацетат, этинодиол ацетат, норгестрел, левоноргестрел, норгестимат, дезогестрел, гестоден, дроспиренон, диеногест или номегестрол ацетат.

Противозачаточные пилюли включают, например, но не ограничиваются перечисленными, препараты ясмин, джес, оба содержащие этинилэстрадиол и дроспиренон; микрогинон или миранова, содержащие левоноргестрел и этинилэстрадиол; препарат марвелон, содержащий этинилэстрадиол и дезогестрел; валетте, содержащий этинилэстрадиол и диеногест; белара и энрика, содержащие этинилэстрадиол и хлормадинонацетат; препарат клайра, содержащий эстрадиол валерат и диеногест в качестве активных компонентов; и зоэли, содержащий эстрадиол и номегестрол.

ПТП представляют собой противозачаточные пилюли, которые содержит только синтетические прогестогены (прогестины) и не содержат эстроген. Они в разговорной речи известны как "мини-пили".

ПТП включают, но не ограничиваются перечисленными, препарат чарозетта, содержащий дезогестрел; микролют, содержащий левоноргестрел и микронор, содержащий норэтиндрон.

Другие формы, содержащие только прогестины, представляют собой внутриматочные устройства

(ВМУ), как, например, система мирена, содержащая левоноргестрел, или инъекционные формы, например, депо-провера, содержащая ацетат медроксипрогестерона, или импланты, например, импланон, содержащий этоногестрел.

Другие устройства, содержащие гормоны с контрацептивным действием, которые являются подходящими для комбинирования с соединениями настоящего изобретения, представляют собой вагинальные кольца, подобные нуварингу, содержащему этинилэстрадиол и этоногестрел, или трансдермальные системы, подобные контрацептивным пластырям, например, орто-эвра, содержащему этинилэстрадиол и норэлгестромин, или аплик (лисви), содержащему этинилэстрадиол и гестоден.

Предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является введение соединения общей формулы (I) в комбинации с КПК или ПТП или другими формами, содержащими только прогестины, а также применение в комбинации с вагинальными кольцами или контрацептивными пластырями, как упомянуто выше.

Кроме того, соединения настоящего изобретения можно комбинировать с терапевтическими средствами или активными компонентами, которые уже одобрены или которые все еще находятся на стадии разработки, для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с P2X4 или опосредуются им.

Для лечения и/или профилактики заболеваний мочевыводящих путей, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с любым веществом, которое может применяться в качестве терапевтического средства при следующих показаниях: болезненные состояния мочевыводящих путей, включая состояния, связанные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении, или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия предстательной железы; гиперплазия предстательной железы; простатит; детрузорная гиперрефлексия; гиперактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные с гиперактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовая гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодиния; цистит, в частности, интерстициальный цистит; идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря; болезнь почек, такая как синдром гиперпростагландина Е, классический синдром Бартера.

Для лечения и/или профилактики гиперактивного мочевого пузыря и симптомов, связанных с гиперактивным мочевым пузырем, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов в дополнение к поведенческой терапии, подобной диете, образу жизни или тренировки мочевого пузыря, с антихолинергическими средствами, подобными оксибутинину, толтеродину, пропиверину, солифенацину, дарифенацину, троспию, фезотердину; агонистами β-3, подобными мирабегрону; нейротоксинами, подобными онаботулинумтоксину А; или антидепрессантами, подобными имипрамину, дулоксетину.

Для лечения и/или профилактики интерстициального цистита, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов в дополнение к поведенческой терапии, подобной диете, образу жизни или тренировки мочевого пузыря, с пентозанами, подобными элмирону; антидепрессантами, подобными амитриптилину, имипрамину; или антигистаминами, подобными лоратадину.

Для лечения и/или профилактики гинекологических заболеваний, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с любым веществом, которое может применяться в качестве терапевтического средства при следующих показаниях: дисменорея, включая первичную и вторичную; диспареуния; эндометриоз; боль, связанный с эндометриозом; симптомы, связанные с эндометриозом, где указанными симптомами являются, в частности, острая и хроническая абдоминальная боль, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия.

Для лечения и/или профилактики дисменореи, включая первичную и вторичную; диспареунии; эндометриоза и боли, связанного с эндометриозом, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации с лечением, ингибирующим овуляцию, в частности, КПК, как упомянуто выше, или применяться в комбинации с контрацептивными пластырями, подобными орто-эвра или аплик (лисви); или с прогестогенами, подобными диеногесту (визан); или с GnRH, аналогичными, в частности, агонистам и антагонистам GnRH, как, например, лейпрорелин, нафарелин, гозерелин, цетрореликс, абареликс, ганиреликс, дегареликс; или с андрогенами: даназол.

Для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с болью, или болевых синдромов, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с любым веществом, которое может применяться в качестве терапевтического средства при следующих показаниях: связанные с болью заболевания или нарушения, подобные гипералгезии, аллодинии, функциональным расстройствам кишечника (таким как синдром раздраженного кишечника) и артриту (такому как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдрому жжения полости рта, ожогам, мигрени или кластерной головной боли, повреждению нерва, травматическому повреждению нерва, посттравматическим повреждениям (включая костные и спортивные травмы), неври-

ту, невралгии, отравлению, ишемическому поражению, интерстициальному циститу, вирусной невралгии, невралгии тройничного нерва, невропатии малых волокон, диабетической невропатии, хроническому артриту и связанным с ним невралгиям, индуцированным ВИЧ и лечением ВИЧ невропатиям.

Соединения настоящего изобретения можно комбинировать с другими лекарственными средствами и соединениями, которые предназначены для лечения воспалительных заболеваний, воспалительной боли или общих болевых состояний.

В дополнении к хорошо известным лекарственным средствам, которые уже одобрены и имеются в продаже, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации с ингибиторами семейства пуринергического рецептора P2X (например, P2X3 и P2X7), с ингибиторами IRAK4, с ингибиторами PTGES и с антагонистами простаноидного EP4 рецептора.

В частности, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации с лекарственными средствами для лечения эндометриоза, предназначенными для лечения воспалительных заболеваний, воспалительной боли или общих болевых состояний и/или влияющими на пролиферацию эндометрия и связанные с эндометриозом симптомы, а именно с ингибиторами альдо-кето-редуктазы 1C3 (AKR1C3) и с функциональными блокирующими антителами рецептора пролактина.

Соединения настоящего изобретения можно комбинировать с другими лекарственными средствами и соединениями, которые предназначены для лечения, предотвращения или ведения злокачественного новообразования.

В частности, соединения настоящего изобретения могут быть введены в комбинации со следующими компонентами: 131I-chTNT, абареликс, абиратерон, акларубицин, адо-трастузумаб эмтансин, афатиниб, афлиберцепт, алдеслейкин, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоглутетимид, гексил аминолевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, ангиотензин II, антитромбин III, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, белиностат, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, босутиниб, брентуксимаб ведотин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб, карбоплатин, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовир, цинакалцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, копанлисиб, крисантаспас, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дарбепоэтин альфа, дабрафениб, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелин, дексразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдреколомаб, элиптиний ацетат, элтромбопаг, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубицин, эпитиостанол, эпоетин альфа, эпоетин бета, эпоетин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эсомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этопосид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, фентанил, филграстим, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотеровая кислота, меглумин, гадоверсетамид, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глукарпидас, глутоксим, GM-CSF, госерелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125, лансопразол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфан, индисетрон, инкадроновая кислота, ингенол мебулат, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, ланреотид, лапатиниб, ласохолин, леналидомид, ленограстим, лентинан, летрозол, леупрорелин, левамисол, левоноргрестел, натрия левотироксин, лисурид, лобаплатин, ломустин, лонидамин, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метирозин, мифамуртид, милтефозин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, набилон, набиксимолс, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, недаплатин, неларабин, неридроновая кислота, ниволумабпентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нитракрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, омацетаксин мепесуцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготейн, орилотимод, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамицин, p53 генная терапия, паклитаксел, палифермин, зерна палладия-103, палоносетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, пантопразол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЭГ-эпоетин бета (метокси ПЭГ-эпоетин бета), пембролизумаб, пегфилграстим, пегинтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфлубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, фосфат полиэстрадиола, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-K, помалидомид, понатиниб, натрий порфимер, пралатрексат, преднимустин, преднизон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хинаголид, рабепразол, ракотумумаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбурикас, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, ризедроновая кислота, этидронат

рения-186, ритуксимаб, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, роницикли6, самарий (153Sm) лексидронам, сарграмостим, сатумомаб, секретин, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрия глицидидазол, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермин, тецелейкин, технеций (99mTc) нофетумомаб-мерпентан, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиротропин альфа, тиогуанин, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабектедин, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтансин, треосульфан, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбопоэтин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-90, зиностатин, зиностатин стималамер, золедроновая кислота, зорубицин.

Кроме того, соединения настоящего изобретения можно комбинировать с активными компонентами, которые хорошо известны для лечения связанной со злокачественным новообразованием боли и хронической боли. Такие комбинации включают, но не ограничиваются перечисленными, опиоиды II ступени, подобные фосфату кодеина, декстропропоксифену, дигидрокодеину, трамадолу, опиоиды III ступени, подобные морфину, фентанилу, бупренорфину, оксиморфону, оксикодону и гидроморфону; и другие медицинские препараты, применяемые для лечения онкологической боли, подобные стероидам, таким как дексаметезон и метилпреднизолон; бисфосфонатам, подобным этидронату, клодронату, алендронату, ризедронату и золедронату; трициклическим антидепрессантам, подобным амитриптилину, кломипрамину, дезипрамину, имипрамину и доксепину; антиаритмическим препаратам I класса, подобным мексилетину и лидокаину; антиконвульсантам, подобным карбамазепину, габапентину, окскарбазепину, фенитоину, прегабалину, топирамату, алпразоламу, диазепаму, флуразепаму, пентобарбиталу и фенобарбиталу.

Методы тестирования конкретного фармакологического или фармацевтического свойства хорошо известны специалистам в данной области техники.

Иллюстративные тестовые эксперименты, описанные в данном документе, служат для иллюстрации настоящего изобретения, и изобретение не ограничено приведенными примерами.

Как будет ясно специалистам в данной области техники, изобретение не ограничивается конкретными вариантами осуществления, описанными в данном документе, а охватывает все модификации указанных вариантов осуществления, которые находятся в рамках существа и объема изобретения, согласно определению в прилагаемой формуле изобретения.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение более подробно, без его ограничения. Дальнейшие соединения в соответствии с изобретением, получение которых явно не описано, можно получить аналогичным путем.

Соединения, которые упомянуты в примерах, и их соли представляют собой предпочтительные варианты осуществления изобретения, также как и формула, охватывающая все подкомбинации остатков соединения формулы (I), как раскрыто особыми примерами.

Термин "в соответствии с" в рамках Экспериментальной части используется в том смысле, что указанная методика должна использоваться "по аналогии".

Синтез соединений

Следующие схемы и общие методики иллюстрируют общие пути синтеза соединений общих формул (I), (Ia) и (Ib) изобретения и не предназначены для ограничения его объема. Специалисту в данной области техники является очевидным, что порядок превращений, приведенный в качестве примера на схемах 1-5, может быть модифицирован различными путями. Таким образом, порядок превращений, приведенный в качестве примера на схемах 1-5, не предназначен для ограничения. Кроме того, взаимопревращение заместителей, например, остатков R^1, R^2, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{11a} или R^{12}, можно осуществить до и/или после приведенных в качестве примеров превращений. Эти модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование, замещение или другие реакции, известные специалисту в данной области техники. Эти превращения включают те реакции, которые вводят функции, которые позволяют дополнительное взаимопревращение заместителей. Пригодные защитные группы и методики их введения и отщепления хорошо известны специалисту в данной области техники (см., например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е изд., Wiley 1999).

Все реагенты, применяемые для получения соединений изобретения, коммерчески доступны, известны в литературе или могут быть получены согласно описанию.

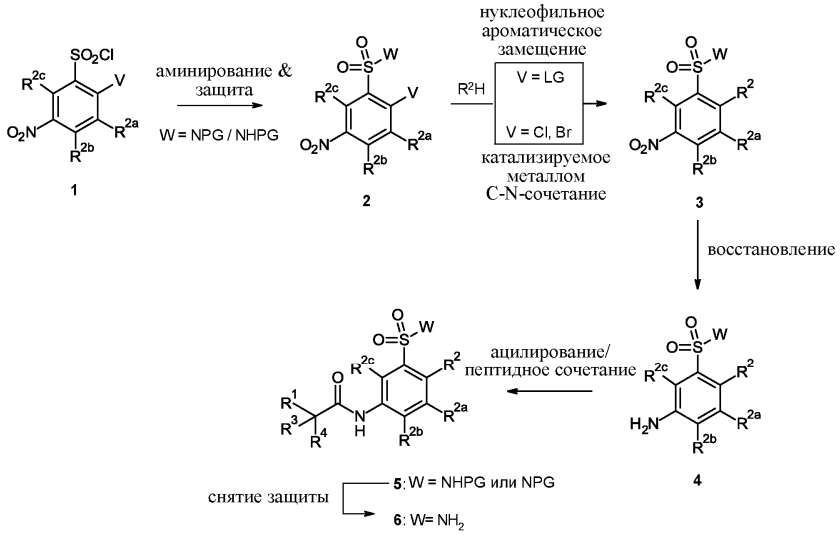


Схема 1: общие методики получения соединений общей формулы (I) и общей формулы (Ia), соответствующей формуле 6; R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3 и R^4 являются такими, как определено в описании и пунктах формулы настоящего изобретения; W соответствует или аминогруппе с водородом и/или защитной группе PG (например, (диметиламино)метилен, 2,4-диметоксибензил); V соответствует LG, хлору или брому; LG соответствует уходящей группе (например, хлор, фтор, тозил); R^2 означает гетероароматическую систему с нуклеофильным азотом (например, пиразол, имидазол, триазол) и испытывает нуклеофильное ароматическое замещение по этому атому азота.

Соединения общей формулы 6 можно синтезировать, как показано на схеме 1. Специалист в данной области техники способен превратить сульфонилхлориды 1 в защищенные сульфониламиды 2 и способен выбрать защитную группу PG, которая является подходящей для следующих стадий. Примерами подходящих защитных групп PG являются 2,4-диметоксибензил или (диметиламино)метилен. В случае, если V соответствует уходящей группе LG (например, фторид, хлорид, тозил), соединения 2 можно превратить в реакции нуклеофильного ароматического замещения в подходящем растворителе (например, ацетонитрил) и в присутствии подходящего основания (например, карбонат калия, карбонат цезия, ...) с помощью гетероароматической системы R^2H, которая содержит нуклеофильный азот (например, пиразол, имидазол, триазол, ...), в соединения 3 с образованием новой C-N-связи. В случае, если V соответствует хлору или брому, соединения 3 можно получить в катализируемой металлом реакции C-N-сочетания с азотсодержащей гетероароматической системой (например, 1,2,3-триазолы) и в присутствии подходящей каталитической системы (например, трис-(дибензилиденацетон)дипалладий/ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин/фосфат калия/толуол). На следующей стадии, нитросоединения 3 можно превратить в соответствующие анилины 4 путем восстановления в условиях гидрирования, в полярных растворителях, таких как этанол, метанол, диоксан или тетрагидрофуран, в присутствии, например, катализаторов на основе Pd, Pt, Fe или Sn. Анилины 4 можно превратить в соответствующие амиды 5, например, по реакции с ацилхлоридами или путем стандартного образования пептидной связи с использованием всевозможных известных методик, таких как реакция соответствующей карбоновой кислоты в присутствии реагента сочетания, например, HATU. На последней стадии, с амидов 5 снимают защиту с получением целевых сульфонамидов 6. Условия снятия защиты зависят от используемой защитной группы (например, ТФУ/дихлорметан в случае 2,4-диметоксибензила, или водный раствор аммиака/метанол в случае (диметиламино)метилена).

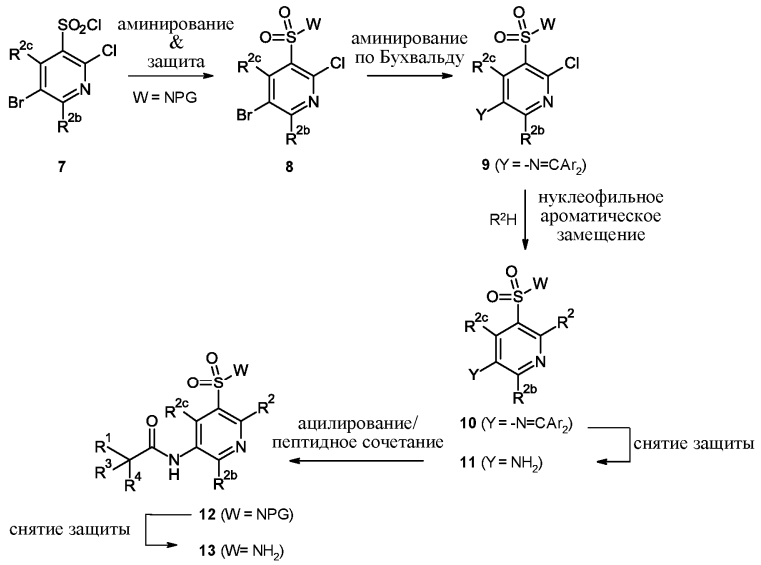


Схема 2: общая методика получения соединений общей формулы (I) и общей формулы (Ib), соответствующей формуле 13; R^1, R^{2b}, R^{2c}, R^3 и R^4 являются такими, как определено в описании и пунктах формулы настоящего изобретения; W соответствует или аминогруппе с водородом и/или защитной группе PG (например, (диметиламино)метилен); Ar означает арил; R^2 означает гетероароматическую систему с нуклеофильным азотом (например, пиразол, имидазол, триазол) и испытывает нуклеофильное ароматическое замещение по этому атому азота.

Соединения общей формулы 13 можно синтезировать, как показано на схеме 2. Специалист в данной области техники способен превратить сульфонилхлориды 7 в защищенные сульфониламиды 8 и способен выбрать защитную группу PG, которая является подходящей для следующих стадий.

Примером подходящей защитной группы PG является (диметиламино)метилен (реакция сульфонилхлоридов 7 с аммиаком, затем реакция с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамином в ДМФА). При использовании стратегий защиты и снятия защиты, аминирование соединений 8 по Бухвальду в присутствии подходящих катализаторов (см., например, WO 2011120026A1) приводит к промежуточным соединениям 9. Реакция нуклеофильного ароматического замещения в подходящем растворителе (например, ацетонитрил) и в присутствии подходящего основания (например, карбонат калия, ...) с гетероароматической системой R^2H, которая содержит нуклеофильный азот (например, пиразол, имидазол, триазол, ...) приводит к пиридинам 10. Снятие защиты с 10 (в кислых условиях в случае Y = -N=CAr_2) сопровождают превращением полученных в результате анилинов 11 в амиды 12, например, по реакции с ацилхлоридами или путем стандартного образование пептидной связи с использованием всевозможных известных методик, таких как реакция соответствующих карбоновых кислот в присутствии реагента сочетания, например, HATU. На последней стадии, с амида 12 снимают защиту с получением целевых сульфонамидов 13. Условия снятия защиты зависят от используемой защитной группы (например, водный раствор аммиака/метанол в случае (диметиламино)метилена).

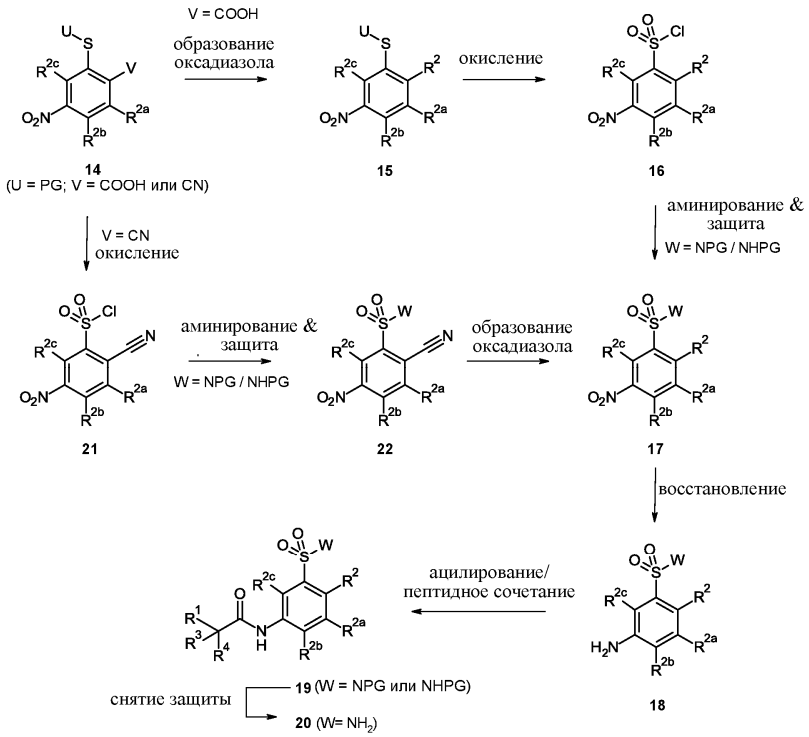


Схема 3: общие методики получения соединений общей формулы (I) и общей формулы (Ia), соответствующей формуле 20; R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3 и R^4 являются такими, как определено в описании и пунктах формулы настоящего изобретения, W соответствует или аминогруппе с водородом и/или защитной группе PG (например, (диметиламино)метилен, 2,4-диметоксибензил), R^2 соответствует необязательно замещенному оксадиазолилу.

Соединения общей формулы 20 можно синтезировать, как показано на схеме 3. Исходя из защищенных бензолтиолов 14 (PG: например, бензил, бензоил), где V = COOH, заместители 1,3,4-оксадиазол-2-ил- и 1,2,4-оксадиазол-5-ил- можно получить из карбокси группы с помощью методов, известных специалисту в данной области техники (см., например, WO 2011/028741). Превращение защищенных бензолтиолов 15 в бензолсульфонилхлориды 16 можно осуществить путем окисления в протонном растворителе, например, N-хлорсукцинимидом в уксусной кислоте или газообразным хлором в смеси тетрахлорметан/вода. Соответствующие сульфонамиды 17 можно получить из промежуточных соединений 16 по реакции аммиака или любого амина в апротонных растворителях, таких как дихлорметан и ацетонитрил. Последующее восстановление в условиях гидрирования, в полярных растворителях, таких как этанол или тетрагидрофуран, в присутствии, например, катализаторов на основе Pd, Pt, Fe или Sn, приводит к анилиновым производным с общей формулой 18. Последующее ацилирование до соответствующих амидов можно осуществить, например, по реакции с ацилхлоридами или путем стандартного образование пептидной связи с использованием всевозможных известных методик, таких как реакция соответствующей карбоновой кислоты в присутствии реагента сочетания, например, HATU. В случае W, означающего защищенную аминофункцию, последующее снятие защиты, например, трифторуксусной кислотой (ТФУ), приводит к получению соединений общей формулы 20.

Альтернативно, исходя из промежуточных соединений 14, где V = CN, окисление до бензолсульфонилхлоридов 21 можно выполнить в присутствии нитрила в протонном растворителе, например, N-хлорсукцинимидом в уксусной кислоте или газообразным хлором в смеси тетрахлорметан/вода. Соответствующие сульфонамиды 22 можно получить из промежуточных соединений 21 по реакции аммиака или любого амина в апротонных растворителях, таких как дихлорметан и ацетонитрил. На последующей стадии, нитрильную группу промежуточных соединений 22 можно превратить в сульфонамиды 17 с заместителем 1,2,4-оксадиазол-2-ил- с помощью методов, известных специалисту в данной области техники (см., например, WO 2011/028741).

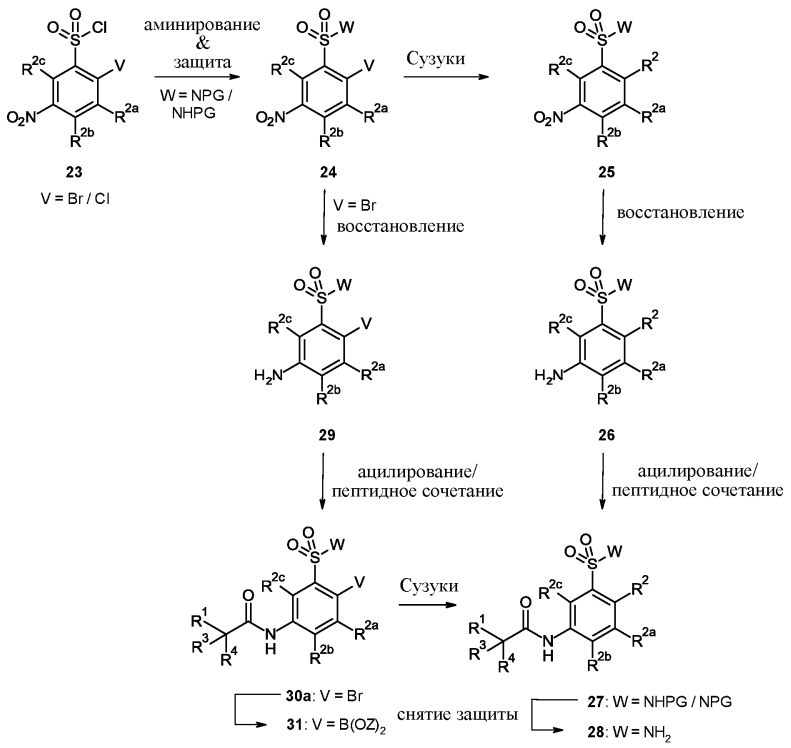


Схема 4: общие методики получения соединений общей формулы (I) и общей формулы (Ia), соответствующей формуле 28; R^1, R^2, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3 и R^4 являются такими, как определено в описании и пунктах формулы настоящего изобретения, $B(OZ)_2$ соответствует $B(OH)_2$ или $B(O_2C_6H_{12})$ или смеси обоих, и W соответствует или аминогруппе с водородом и/или защитной группе PG (например, (диметиламино)метилен, 2,4-диметоксибензил).

Соединения общей формулы 28 можно синтезировать, как показано на схеме 4. Исходя из соответствующих сульфонилхлоридов 23 (где V означает либо бромид, либо хлорид) C-присоединенные арильные и гетероарильные производные можно получить с помощью, например, реакций перекрестного сочетания Сузуки, известных специалисту в данной области техники. Превращение защищенных сульфонамидов 24 в арильные/гетероарильные соединения с общей формулой 25 можно осуществить по реакции с соответствующей бороновой кислотой (или сложным эфиром, или смесью обоих) в условиях катализа палладием в протонных (например, изопропанол) или апротонных растворителях. Соответствующие амины 26 можно получить из промежуточных соединений 25 путем восстановления в условиях гидрирования, в полярных растворителях, таких как этанол или тетрагидрофуран, в присутствии, например, катализаторов на основе Pd, Pt, Fe или Sn. Последующее ацилирование до соответствующих амидов 27 можно осуществить, например, по реакции с ацилхлоридами или путем стандартного образование пептидной связи с использованием всевозможных известных методик, таких как реакция соответствующей карбоновой кислоты в присутствии реагента сочетания, например, HATU. В случае W, означающего защитную группу, последующее снятие защиты, например, трифторуксусной кислотой (ТФУ), приводит к получению соединений общей формулы 28.

Альтернативно, исходя из промежуточных соединений 24, где V = Br, восстановление в условиях гидрирования, в полярных растворителях, таких как этанол или тетрагидрофуран, в присутствии, например, катализаторов на основе Pt, Fe или Sn, приводит к получению аминов 29. Соответствующие амиды 30a можно получить по реакции с ацилхлоридами или путем стандартного образование пептидной связи с использованием всевозможных известных методик. Последующее арилирование/гетероарилирование с использованием, например, катализируемых палладием реакций перекрестного сочетания, предоставляет доступ к промежуточным соединениям 27. Альтернативно бромиды 30a можно превратить в соответствующие бороновые кислоты/сложные эфиры - промежуточные соединения 31 ($B(OZ)_2$ = $B(OH)_2$ или $B(O_2C_6H_{12})$) и далее подвергнуть превращению, используя, например, катализ палладием, известный специалисту в данной области техники, с получением промежуточных соединений 27, которые после снятие защиты приводят к получению конечных продуктов с общей формулой 28.

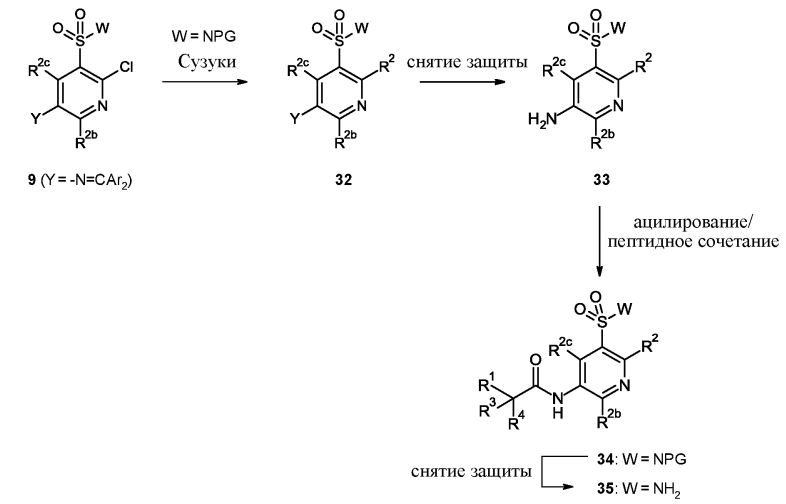


Схема 5: общая методика получения соединений общей формулы (I) и общей формулы (Ib), соответствующей формуле 35; R^1, R^2, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^4 являются такими, как определено в описании и пунктах формулы настоящего изобретения, W соответствует или аминогруппе с водородом и/или защитной группе PG (например, (диметиламино)метилен, 2,4-диметоксибензил); Ar означает арил.

Соединения общей формулы 35 можно синтезировать, как показано на схеме 5. Исходя из промежуточного соединения 9 С-присоединенные арильные и гетероарильные производные 32 можно получить с помощью, например, реакций катализируемого палладием перекрестного сочетания, например, реакций Сузуки, известных специалисту в данной области техники (см., например, US 20110281865). Снятие защиты, например, в кислых условиях, приводит к получению аминов 33. Последующее ацилирование до соответствующих амидов можно осуществить, например, по реакции с ацилхлоридами или путем стандартного образование пептидной связи с использованием всевозможных известных методик, таких как реакция соответствующей карбоновой кислоты в присутствии реагента сочетания, например, HATU. В случае W, означающего защищенную аминофункцию, последующее снятие защиты (например, водным раствором аммиака в случае (диметиламино)метиленовой группы в качестве защитной), приводит к получению соединений общей формулы 35.

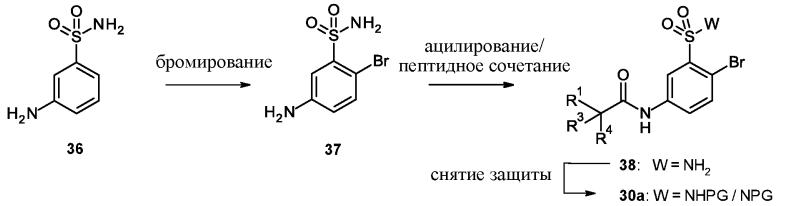


Схема 6: общая методика получения соединений формулы 30a; R^1, R^3 и R^4 являются такими, как определено в описании и пунктах формулы настоящего изобретения, R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} означают водород, W соответствует или аминогруппе с водородом и/или защитной группе PG (например, (диметиламино)метилен, 2,4-диметоксибензил).

Соединения общей формулы 30a можно синтезировать, как показано на схеме 6. Исходя из соответствующего анилина 36, бромирование (например, с помощью NBS в ДМФА) приводит к броманилину 37. Последующее ацилирование до соответствующих амидов 38 можно осуществить, например, по реакции с ацилхлоридами или путем стандартного образования пептидной связи с использованием всевозможных известных методик, таких как реакция соответствующей карбоновой кислоты в присутствии реагента сочетания, например, HATU. Последующая защита сульфонамидного фрагмента (например, 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамином в ДМФА) приводит к защищенным амидам 30a, которые затем можно подвергнуть дополнительному превращению, например, с использованием химии Сузуки, как описано на схеме 4.

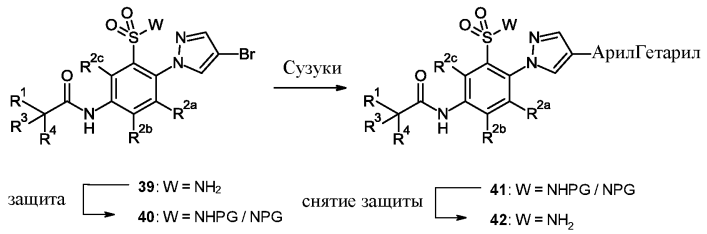


Схема 7: общая методика получения соединений общей формулы (I) и общей формулы (Ia), соответствующей формуле 42; R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3 и R^4 являются такими, как определено в описании и пунктах формулы настоящего изобретения, W соответствует или аминогруппе с водородом и/или защитной

группе PG (например, (диметиламино)метилен, 2,4-диметоксибензил).

Соединения общей формулы 42 можно синтезировать, как показано на схеме 7. После защиты сульфонамидного фрагмента бромпиразолов 39 (например, (диметиламино)метиленовой группой), их можно превратить, например, с помощью реакций перекрестного сочетания Сузуки, известных специалисту в данной области техники, в соединения 41. В случае W, означающего защитную группу, последующее снятие защиты, например, водным раствором аммиака в спирте (например, метаноле, этаноле, пропаноле) приводит к получению соединений общей формулы 42.

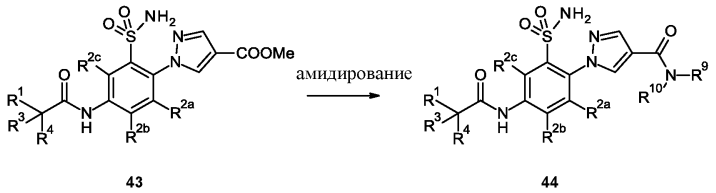


Схема 8: общие методики получения соединений общей формулы (I) и общей формулы (Ia), соответствующей формуле 44; R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^4, R^9 и R^{10} являются такими, как определено в описании и пунктах формулы настоящего изобретения.

Соединения общей формулы 44 можно синтезировать, как показано на схеме 8. Эфиры карбоновых кислот 43 можно превратить в соответствующие амиды 44 либо прямым трансамидированием (например, с помощью кислоты Льюиса, подобной бис-(триметилалюминий)-1,4-диазабицикло[2.2.2]-октану (DABAL-Me_3) в ТГФ), либо с помощью последовательных методик гидролиза и амидирования, известных специалисту в данной области техники.

Кроме того, соединения - примеры можно дополнительно дериватизировать с помощью химии функционализации на поздней стадии (например, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 1255-1262, Chem. Soc. Rev. 2016, 45(3), 546-476, Chem. Rev. 2016, 116(2), 422-518; Chem Rev. 2014, 114(4), 2432-2506), как известно специалисту в данной области техники. Это могут быть, например, реакции фторирования, дифторметилирования, трифторметилирования, цианирования, метоксилирования, окисления или алкилирования (для примеров окисления см. Org. Lett. 2015, 17, 6066-6069, Adv. Synth. Cat al. 2004, 346, 171-184, Science 2007, 318(5851), 783-7, Org. Lett., 2005, 7(1), 79-82, J. Organomet. Chem., 2015, 793, 217-231).

Соединения в соответствии с изобретением выделяют и очищают способом, известным как таковым, например, путем отгонки растворителя в вакууме и перекристаллизации полученного остатка из подходящего растворителя, или подвергая остаток одному из обычных методов очистки, таких как хроматография на подходящем материале-подложке. Кроме того, препаративная ВЭЖХ с обращенной фазой соединений настоящего изобретения, которые обладают достаточной основной или кислотной функциональностью, может привести к образованию соли, такой как, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно основным, например, трифторацетат или формиат, или, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислым, например, соль аммония. Соль этого типа можно либо превратить в форму ее свободного основания или форму свободной кислоты, соответственно, различными методами, известными специалисту в данной области техники, либо сразу использовать как таковую в последующих биологических анализах. Кроме того, процесс сушки во время выделения соединений настоящего изобретения может полностью не удалить следы сорастворителей, в особенности, таких как муравьиная кислота или трифторуксусная кислота, что приводит к получению сольватов или комплексов включения. Специалист в данной области техники определит, какие сольваты или комплексы включения являются приемлемыми для применения в последующих биологических анализах. Следует понимать, что особая форма (например, соль, свободное основание, сольват, комплекс включения) соединения настоящего изобретения, выделенная, как описано в данном документе, необязательно является единственной формой, в которой указанное соединение может применяться в биологическом анализе для количественной оценки специфической биологической активности.

Соли соединений формул (I), (Ia) и (Ib) в соответствии с изобретением можно получить путем растворения свободного соединения в подходящем растворителе (например, кетоне, таком как ацетон, метилэтилкетон или метилизобутилкетон, простом эфире, таком, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан, хлорированном углеводороде, таком как метиленхлорид или хлороформ, или низкомолекулярном алифатическом спирте, таком как метанол, этанол или изопропанол), который содержит требуемую кислоту или основание, или к которому требуемую кислоту или основание добавляют потом. Кислоту или основание можно использовать для получения соли, в зависимости от того, моно- или многоосновная кислота или моно- или многокислотное основание представляет интерес и в зависимости от требуемой соли, в эквимолярном количественном соотношении или отличающемся от него. Соли получают путем фильтрования, повторного осаждения, осаждения с помощью осадителя для соли или путем упаривания растворителя. Полученные соли можно превратить в свободные соединения, которые, в свою очередь, можно превратить в соли. Таким способом, фармацевтически неприемлемые соли, которые можно получить, например, в качестве продуктов способа при производстве в промышленном масштабе, можно превратить в фармацевтически приемлемые соли с помощью способов, известных специалисту в

данной области техники. Особенно предпочтительными являются гидрохлориды и способ, применяемый в разделе "Примеры".

Чистые диастереомеры и чистые энантиомеры соединений и солей в соответствии с изобретением можно получить, например, с помощью асимметричного синтеза, с помощью применения в синтезе хиральных исходных соединений и с помощью разделения энантиомерных и диастереомерных смесей, полученных в синтезе.

Энантиомерные и диастереомерные смеси можно разделить на чистые энантиомеры и чистые диастереомеры с помощью методов, известных специалисту в данной области техники. Предпочтительно, диастереомерные смеси разделяют с помощью кристаллизации, в частности, фракционной кристаллизации, или хроматографии. Энантиомерные смеси можно разделить, например, путем образования диастереомеров с хиральным вспомогательным агентом, разделения полученных диастереомеров и удаления хирального вспомогательного агента. В качестве хиральных вспомогательных агентов, например, для разделения энантиомерных оснований, можно использовать хиральные кислоты, такие как, например, миндальная кислота, а для разделения энантиомерных кислот можно использовать хиральные основания, причем разделение обеспечивается благодаря образованию диастереомерных солей. Кроме того, диастереомерные производные, такие как диастереомерные сложные эфиры, можно получить из смесей энантиомеров спиртов или смесей энантиомеров кислот, соответственно, используя хиральные кислоты или хиральные спирты, соответственно, в качестве хиральных вспомогательных агентов. Кроме того, диастереомерные комплексы или диастереомерные клатраты можно использовать для разделения энантиомерных смесей. Альтернативно, энантиомерные смеси можно разделять, используя при хроматографии хиральные разделяющие колонки. Другим подходящим методом для выделения энантиомеров является ферментативное разделение.

Один предпочтительный аспект изобретения представляет собой способ получения соединений общей формулы (I), (Ia) или (Ib), или N-оксидов, солей, таутомеров или стереоизомеров указанных соединений, или солей указанных N-оксидов, таутомеров или стереоизомеров в соответствии с примерами, а также промежуточные соединения, применяемые для их получения.

Необязательно, соединения формул (I), (Ia) и (Ib) можно превратить в их соли, или, необязательно, соли соединений формул (I), (Ia) и (Ib) можно превратить в свободные соединения. Соответствующие способы являются обычными для специалиста в данной области.

Экспериментальная часть

Сокращения.

В следующей таблице перечислены сокращения, используемые в данном разделе и в разделах "Примеры промежуточных соединений" и "Примеры", поскольку они не разъяснены в основном тексте.

Сокращение	**Значение**
AcOH	уксусная кислота (этановая кислота)
водн.	водный
boc	*трет*-бутоксикарбонил
br	широкий
CI	химическая ионизация
d	дублет
DAD	детектор на диодной матрице
DBU	1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен
ДХМ	дихлорметан
dd	двойной дублет

DIPEA	диизопропилэтиламин
ДМФА	*N,N*-диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ELSD	испарительный детектор по светорассеянию
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
экв.	эквивалент
ESI	электрораспылительная (ES) ионизация
HATU	гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксида
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ-МС	жидкостная хроматографии - масс-спектрометрия
m	мультиплет
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
МС	масс-спектрометрия
MTBE	метил *трет*-бутиловый эфир
ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса: химические сдвиги (δ) приведены в м.д. Химические сдвиги корректировали путем установки сигнала ДМСО на 2.50 м.д., если не указано иное
PDA	фотодиодная матрица
PoraPak™	ВЭЖХ колонка, доступная от Waters
q	квартет
к.т. или КТ	комнатная температура
Rt	время удержания (как измерено с помощью либо ВЭЖХ, либо СВЭЖХ) в минутах
s	синглет
ИВ	исходное вещество
SQD	одиночный квадрупольный детектор
t	триплет
td	дублет триплета
dt	триплет дублета
TEA	триэтиламин
ТГФ	тетрагидрофуран
СВЭЖХ	сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография

Другие сокращения имеют значения, как таковые обычные для специалиста в данной области.

Различные аспекты изобретения, описанные в данной заявке, иллюстрируются следующими примерами, которые не предназначены для ограничения изобретения каким бы то ни было образом.

Специальные описания экспериментов

Формы ЯМР пиков в следующих специальных описаниях экспериментов указаны в том виде, как они проявляются в спектрах, возможные эффекты более высокого порядка не рассматриваются. Реакции, для которых требовалось микроволновое облучение, можно выполнять с использованием микроволновой печи Biotage Initator®, необязательно оснащенной роботизированным блоком. Сообщенное время реакций в случае использования нагревания следует понимать как фиксированное время реакций после достижения указанной температуры реакции. Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии со способами изобретения, могут потребовать очистки. Способы очистки органических соединений хорошо известны специалисту в данной области техники, и может существовать несколько способов очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях очистка может не потребоваться. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью кристаллизации. В некоторых случаях за-

грязнения можно удалить, используя методику перемешивания в подходящем растворителе. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью хроматографии, в частности, колоночной флэш-хроматографии, используя, например, предварительно заполненные картриджи с силикагелем, например, от Separtis, как, например, Isolute® Flash silica gel или Isolute® Flash NH_2 silica gel, в комбинации с автоматическим очистителем Isolera® (Biotage) и элюентами, такими как градиенты, например, гексан/этилацетат или ДХМ/метанол. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью препаративной ВЭЖХ, используя, например, автоматический очиститель Waters, оснащенный детектором на диодной матрице и/или масс-спектрометром с "онлайн" ионизацией электрораспылением в комбинации с подходящей предварительно заполненной колонкой с обращенной фазой и элюентами, такими как градиенты воды и ацетонитрила, которые могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный раствор аммиака. В некоторых случаях методы очистки, как описано выше, могут обеспечить соединения настоящего изобретения, которые обладают достаточной основной или кислотной функциональностью, в форме соли, такой как, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно основным, например, трифторацетат или формиат, или, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислым, например, соль аммония. Соль этого типа можно либо превратить в форму ее свободного основания или форму свободной кислоты, соответственно, различными методами, известными специалисту в данной области техники, либо сразу использовать как таковую в последующих биологических анализах. Следует понимать, что особая форма (например, соль, свободное основание и т.д.) соединения настоящего изобретения, выделенная, как описано в данном документе, необязательно является единственной формой, в которой указанное соединение может применяться в биологическом анализе для количественной оценки специфической биологической активности.

Процентные выходы, сообщенные в следующих примерах, основаны на исходном компоненте, который использовали в самом низком молярном количестве. Большинство условий реакций не были оптимизированы с точки зрения выхода. Чувствительные к воздуху и влажности жидкости и растворы переносились через шприц или канюлю, и вводились в реакционные сосуды через резиновые прокладки. Реагенты и растворители коммерческого класса использовали без дополнительной очистки. Термин "концентрировали в вакууме" относится к использованию роторного испарителя Бюхи при минимальном давлении приблизительно 15 мм Hg. Все температуры сообщаются без учета поправок в градусах Цельсия (°C).

Для лучшего понимания этого изобретения, приведены следующие примеры. Эти примеры предназначены только для иллюстративных целей, и не должны быть истолкованы как ограничение объема изобретения каким-либо образом. Все публикации, упомянутые в данном описании, включены путем ссылки в их полном объеме.

Условия аналитической ЖХ-МС и СВЭЖХ-МС.

Данные касательно ЖХ-МС и СВЭЖХ-МС, приведенные в последующих специальных описаниях экспериментов, относятся (если не указано иное) к следующим условиям.

Метод A.

Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50×2.1 мм; элюент A: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% B, 1.6-2.0 мин 99% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60 °C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Метод B.

Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50×2.1 мм; элюент A: вода + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% B, 1.6-2.0 мин 99% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Метод C.

Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент A: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-4.5 мин 1-99% B, 4.5-5.0 мин 99% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Метод D.

Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50×2.1 мм; элюент A: вода + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-4.5 мин 5-95% B, 4.5-5.0 мин 95% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 50 °C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Метод E.

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50×2.1 мм; элюент A: вода + 0.1 об.% трифторуксусной кислоты, элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-4.5 мин 5-95% B, 4.5-5.0 мин 95% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 50 °C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Метод F (хиральная ВЭЖХ).

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IB 3 мкм 100×4,6 мм; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%), элюент B: этанол; изократический режим: 70% A + 30% B; поток 1.0 мл/мин; температура: 25°C; вводимый объем: 5 мкл; DAD @ 254 нм.

Метод G.

Прибор: Agilent UHPLC 1290 SingleQuad; колонка: Phenomenex Kinetex C18 1.7 50×2.1 мм; элюент A: вода + 0.1 об.% трифторуксусной кислоты (99%), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-4.5 мин 5-95% B, 4.5-5.0 мин 95% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 50 °C; DAD @ 254 нм.

Метод H.

Прибор: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; колонка: Luna Hilic 5 мкм 100×4.6 мм; элюент A: CO_2, элюент B: метанол + 0.5 об.% аммиака (32%); изократический режим: 20% B; поток 4.0 мл/мин; температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; MWD @ 254 нм.

Метод I.

Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50×2.1 мм; элюент A: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент B: метанол; градиент: 0-1.6 мин 1-99% B, 1.6-2.0 мин 99% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Метод J.

Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50×2.1 мм; элюент A: вода + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%), элюент B: метанол; градиент: 0-1.6 мин 1-99% B, 1.6-2.0 мин 99% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Метод K.

Прибор: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; колонка: Chiralpak IA 5 мкм 100×4.6 мм; элюент A: CO_2, элюент B: метанол+ 0.2 об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 28% B; поток 4.0 мл/мин; температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; MWD @ 254 нм.

Метод L.

Прибор: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; колонка: Chiralpak IA 5 мкм 100×4.6 мм; элюент A: CO_2, элюент B: этанол+ 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 29% B; поток 4.0 мл/мин; температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; MWD @ 220 нм.

Метод M.

Прибор: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; колонка: Chiralpak IA 5 мкм 100×4.6 мм; элюент A: CO_2, элюент B: метанол+ 0.2 об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 28% B; поток 4.0 мл/мин; температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; MWD @ 254 нм.

Метод N.

Прибор: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; колонка: Chiralpak IA 5 мкм 100×4.6 мм; элюент A: CO_2, элюент B: метанол; изократический режим: 21% B; поток 4.0 мл/мин; температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; MWD @ 254 нм.

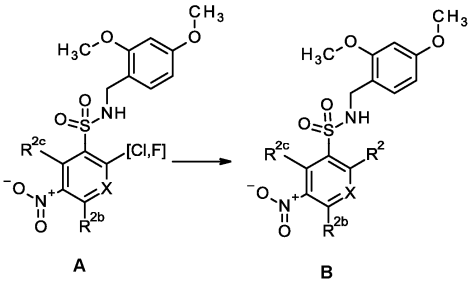
Метод O.

Прибор: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; колонка: YMC Cellulose SC 3 мкм 100×4,6 мм; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%), элюент B: этанол; изократический режим: 10% B; поток 1.0 мл/мин; температура: 25°C; DAD @ 254 нм.

Флэш-колоночная хроматография условия

"Очистка с помощью (флэш) колоночной хроматографии", как указано в последующих специальных описаниях экспериментов, относится к применению системы очистки Biotage Isolera. Касательно технических характеристик см. "Biotage product catalogue" на сайте www.biotage.com.

Общие методики экспериментов.



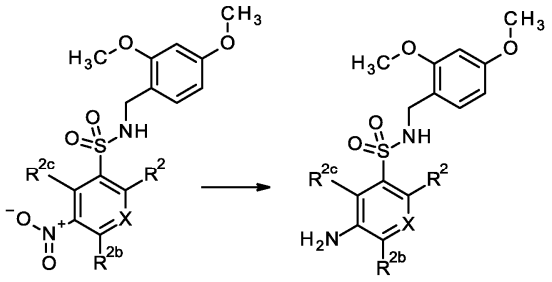
Общая методика GP1.1.

Сульфонамид A (например, в масштабе 1.29 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) и добавляли карбонат цезия (1.0 экв.) и соответствующий нуклеофил (1.0 экв.). Перемешивание продолжали при 110°C до тех пор, пока ТСХ не показывала израсходование исходного вещества. Растворитель удаляли при пониженном давлении с последующим добавлением воды и дихлорметана. После этого фазы разделяли, органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт либо использовали без дополнительной очистки, либо очищали, как указано в примерах.

Общая методика GP1.2.

Сульфонамид A (например, 1.29 ммоль) растворяли в ацетонитриле (15 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) и добавляли тонкоизмельченный карбонат калия (3.0 экв.) и соответствующий азол (1.5 экв.). Перемешивание продолжали при 100-110°C до тех пор, пока ТСХ не показывала израсходование исход-

ного вещества. Растворитель удаляли при пониженном давлении с последующим добавлением воды и дихлорметана. После этого фазы разделяли, органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт либо использовали без дополнительной очистки, либо очищали, как указано в примерах.



B C

Общая методика GP2.1.

Сырое нитросоединение B (например, 1.29 ммоль) растворяли в диоксане (15 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) и добавляли дигидрат хлорида олова(II) (3.0 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Фильтрат либо использовали без дополнительной очистки, либо очищали, как указано в примерах.

Общая методика GP2.2.

Сырое нитросоединение B (например, 1.29 ммоль) растворяли в диоксане (15 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) и добавляли дигидрат хлорида олова(II) (5.0 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Фильтрат либо использовали без дополнительной очистки, либо очищали, как указано в примерах.

Общая методика GP2.3.

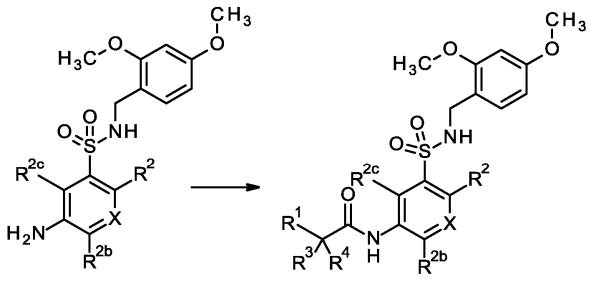
Сырое нитросоединение B (например, 1.29 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) и добавляли Pd/C (нагрузка 10%, 50 мг). Колбу три раза вакуумировали и наполняли водородом (1 бар), и перемешивание продолжали при комнатной температуре. После завершения реакции, смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

Общая методика GP2.4.

Сырое нитросоединение B (например, 1.29 ммоль) растворяли в смеси метанол/диоксан (15 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) и добавляли Pd/C (нагрузка 10%, 50 мг). Колбу три раза вакуумировали и наполняли водородом (1 бар), и перемешивание продолжали при комнатной температуре. После завершения реакции, смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

Общая методика GP2.5.

Сырое нитросоединение B (например, 1.29 ммоль) растворяли в смеси метанол/диоксан (15 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) и добавляли Pt/C (нагрузка 10%, 50 мг). Колбу три раза вакуумировали и наполняли водородом (1 бар) и перемешивание продолжали при комнатной температуре. После завершения реакции, смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.



C D

Общая методика GP3.1.

Сырой замещенный анилин C (например, 1.29 ммоль) растворяли в диметилформамиде (6 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) с последующим добавлением соответствующей кислоты (количество, как указано в примерах), N,N-диизопропилэтиламина (4.5 экв. в перерасчете на кислоту) и HATU (1.5 экв. в перерасчете на кислоту). Реакционную смесь либо перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, либо нагревали при 50°C до тех пор, пока ТСХ не показывала израсходование исходного вещества. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Добавля-

ли этилацетат и воду, органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

Общая методика GP3.2.

Сырой замещенный анилин C (1.29 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) с последующим добавлением соответствующей кислоты (количество, как указано в примерах), N,N-диизопропилэтиламина (2.7 экв. в перерасчете на кислоту) и HATU (1.0 экв. в перерасчете на кислоту). Реакционную смесь либо перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, либо нагревали при 50°C до тех пор, пока ТСХ не показывала израсходование исходного вещества. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Добавляли этилацетат и воду, органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

Общая методика GP3.3.

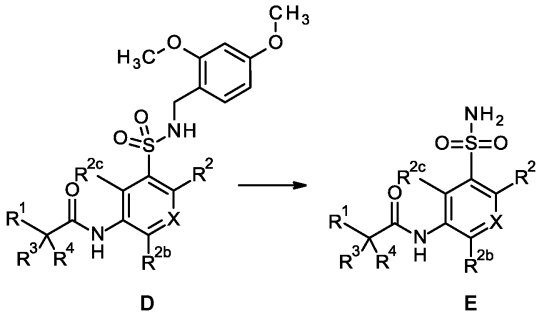
Сырой замещенный анилин C (1.29 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) с последующим добавлением соответствующей кислоты (количество, как указано в примерах), N,N-диизопропилэтиламина (2.7 экв. в перерасчете на кислоту) и HATU (1.0 экв. в перерасчете на кислоту). Реакционную смесь либо перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, либо нагревали при 50°C до тех пор, пока ТСХ не показывала израсходование исходного вещества. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Добавляли этилацетат и воду, органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

Общая методика GP3.4.

Сырой замещенный анилин C (1.29 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) с последующим добавлением соответствующей кислоты (количество, как указано в примерах), N,N-диизопропилэтиламина (2.0 экв. в перерасчете на кислоту) и HATU (1.0 экв. в перерасчете на кислоту). Реакционную смесь либо перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, либо нагревали при 50°C до тех пор, пока ТСХ не показывала израсходование исходного вещества. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Добавляли этилацетат и воду, органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

Общая методика GP3.5.

Сырой замещенный анилин C (1.29 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) с последующим добавлением соответствующей кислоты (количество, как указано в примерах), N,N-диизопропилэтиламина (4.0 экв. в перерасчете на кислоту) и HATU (1.3 экв. в перерасчете на кислоту). Реакционную смесь либо перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, либо нагревали при 50°C до тех пор, пока ТСХ не показывала израсходование исходного вещества. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Добавляли этилацетат и воду, органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.



Общая методика GP4.1.

Сырой амид D (например, 1.29 ммоль) растворяли в дихлорметане (5-10 мл в случае масштаба 1.29 ммоль), добавляли трифторуксусную кислоту (50 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ТСХ не показывала израсходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, к сырому продукту добавляли этилацетат и воду, и органическую фазу сушили и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали, как указано в примерах. Очистка без экстрагирования водой также была возможной, но делала ВЭЖХ очистку более трудной.

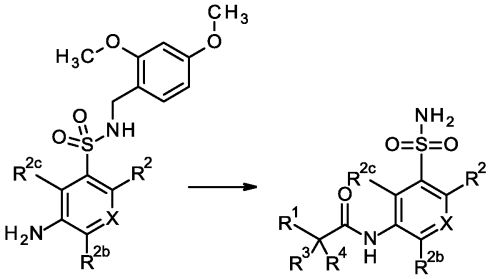
Общая методика GP4.2.

Сырой амид D (например, 1.29 ммоль) растворяли в смеси дихлорметан/трифторуксусная кислота 2/1 (6 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ТСХ не показывала израсходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, к сырому продукту добавляли этилацетат и воду, и органическую фазу сушили и

растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали, как указано в примерах. Очистка без экстрагирования водой также была возможной, но делала ВЭЖХ очистку более трудной.

Общая методика GP4.3.

Сырой амид D (например, 1.29 ммоль) растворяли в смеси дихлорметан/трифторуксусная кислота 1/1 (6 мл в случае масштаба 1.29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ТСХ не показывала израсходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, к сырому продукту добавляли этилацетат и воду, и органическую фазу сушили и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали, как указано в примерах. Очистка без экстрагирования водой также была возможной, но делала ВЭЖХ очистку более трудной.



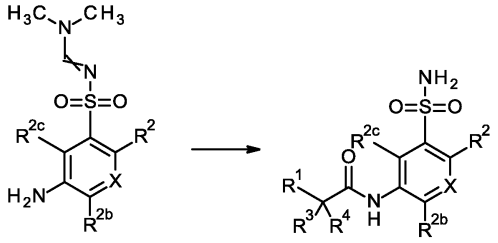
C E

Общая методика GP5.1.

В реакционный сосуд добавляли растворы замещенного анилина C (0.20 ммоль в 0.4 мл 1-метил-2-пирролидона), соответствующей кислоты (0.40 ммоль в 0.8 мл 1-метил-2-пирролидона), HATU (0.40 ммоль в 0.8 мл 1-метил-2-пирролидона), N-метилморфолина (0.80 ммоль в 0.267 мл 1-метил-2-пирролидона, содержащего 2.5% 4-диметиламинопиридина) и взбалтывали в течение ночи. Затем, реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток повторно растворяли в смеси трифторуксусная кислота/дихлорметан 3/1 (2 мл, содержащая 5% воды). Реакционную смесь снова взбалтывали в течение ночи с последующим выполнением концентрирования в вакууме и очистки с помощью ВЭЖХ.

Общая методика GP5.2.

Растворы замещенного анилина C (0.20 ммоль в 0.8 мл 1,2-дихлорэтана) и HATU (0.40 ммоль в 0.8 мл 1,2-дихлорэтана) объединяли и добавляли соответствующую кислоту (0.40 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (103 мг, 0.80 ммоль) с последующим взбалтыванием в течение ночи. Затем, реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток повторно растворяли в трифторуксусной кислоте (1 мл, содержащая 5% воды). Реакционную смесь снова взбалтывали в течение ночи с последующим выполнением концентрирования в вакууме и очистки с помощью ВЭЖХ.



F E

Общая методика GP6.1.

Сырой замещенный анилин F (0.137 ммоль) растворяли в диметилформамиде (2 мл в случае масштаба 0.137 ммоль) с последующим добавлением соответствующей кислоты (количество, как указано в примерах), N,N-диизопропилэтиламина (2.7 экв. в перерасчете на кислоту) и HATU (1.0 экв. в перерасчете на кислоту). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре с последующим концентрированием в вакууме. Добавляли этилацетат и воду, органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме.

Сырой продукт повторно растворяли в метаноле (1 мл), обрабатывали концентрированным водным раствором аммиака (70 мкл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали, как указано в примерах.

Общая методика GP6.2.

Сырой замещенный анилин F (количество, как указано в примерах) в NMP (0.4 мл) добавляли к соответствующей кислоте (2 экв.) с последующим добавлением HATU (2 экв.) в NMP (0.8 мл) и N-метилморфолина (4 экв.) в NMP (0.27 мл, содержащий 2.5% 4-диметиламинопиридина). Реакционную смесь взбалтывали в течение ночи. Затем добавляли метанол (1 мл) и водный концентрированный рас-

твор аммиака (2 мл) с последующим взбалтыванием при комнатной температуре в течение 4 дней. Очистка с помощью ВЭЖХ обеспечивала целевое соединение E.

Общая методика GP6.3.

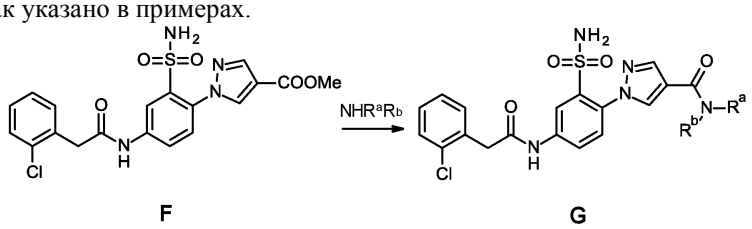
Сырой замещенный анилин F (0.137 ммоль) растворяли в диметилформамиде (2 мл в случае масштаба 0.137 ммоль) с последующим добавлением соответствующей кислоты (количество, как указано в примерах), N,N-диизопропилэтиламина (2.0 экв. в перерасчете на кислоту) и HATU (1.0 экв. в перерасчете на кислоту). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре с последующим концентрированием в вакууме. Добавляли этилацетат и воду, органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме.

Сырой продукт повторно растворяли в метаноле (2 мл), обрабатывали концентрированным водным раствором аммиака (1 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали, как указано в примерах.

Общая методика GP6.4.

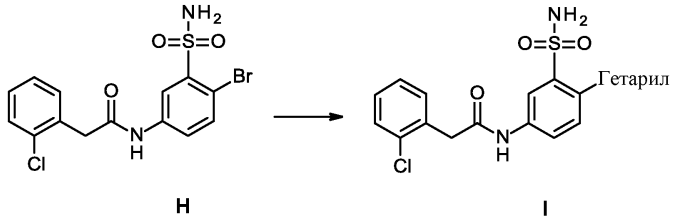
Сырой замещенный анилин F (0.137 ммоль) растворяли в диметилформамиде (2 мл в случае масштаба 0.137 ммоль) с последующим добавлением соответствующей кислоты (количество, как указано в примерах), N,N-диизопропилэтиламина (1.5 экв. в перерасчете на кислоту) и HATU (1.0 экв. в перерасчете на кислоту). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре с последующим концентрированием в вакууме. Добавляли дихлорметан и воду, органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме.

Сырой продукт повторно растворяли в метаноле (2 мл), обрабатывали концентрированным водным раствором аммиака (1 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали, как указано в примерах.



Общая методика GP7.1.

Метил 1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (количество, как указано в примерах) растворяли в ТГФ (2 мл в случае масштаба 0.22 ммоль) и флакон наполняли аргоном. Добавляли соответствующий амин (2.5 экв.) с последующим добавлением бис-(триметилалюминий)-1,4-диазабицикло[2.2.2]-октана (DABAL-Me_3, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, гасили 1M раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали, как указано в примерах.



Общая методика GP8.1.

N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (количество, как указано в примерах) растворяли в метаноле (1.5 мл в случае масштаба 0.33 ммоль) и дегазировали азотом. Добавляли бис-(пинаколато)дибор (2.5 экв.), мезилат[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (cataCXium® A Pd G3, 0.05 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (2.5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Катализатор удаляли путем фильтрования и объем фильтрата уменьшали в вакууме.

Сырой продукт повторно растворяли в н-пропаноле (1.5 мл в случае масштаба 0.33 ммоль) с последующим дегазированием азотом. Добавляли соответствующий гетарилбромид (2 экв.), фторид калия (0.23 экв.), бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (0.05 экв.) и трифенилфосфин (0.05 экв.). Реакционную смесь снова дегазировали азотом и добавляли фосфат калия (2.5 экв.) с последующим облучением в течение 1 ч при 100°C в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали смесью вода/дихлорметан. Органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали, как указано в примерах.

Общая методика GP8.2.

N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (количество, как указано в примерах) растворяли в метаноле (3 мл в случае масштаба 0.59 ммоль) и дегазировали азо-

том. Добавляли бис-(пинаколато)дибор (2.5 экв.), мезилат[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (cataCXium® A Pd G3, 0.05 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (2.5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Катализатор удаляли путем фильтрования и объем фильтрата уменьшали в вакууме.

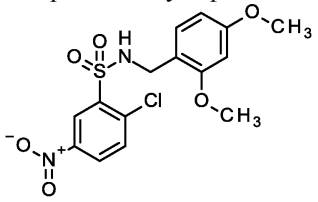
Сырой продукт повторно растворяли в н-пропаноле (3 мл в случае масштаба 0.59 ммоль) с последующим дегазированием азотом. Добавляли соответствующий гетарилбромид (2 экв.), фторид калия (0.23 экв.), бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (0.05 экв.) и трифенилфосфин (0.05 экв.). Реакционную смесь снова дегазировали азотом и добавляли фосфат калия (2.5 экв.) с последующим облучением в течение 1 ч при 100°C в микроволновой печи.

Какой-либо выпавший осадок удаляли путем фильтрования и фильтрат концентрировали в вакууме и повторно растворяли в метаноле (2 мл в случае масштаба 0.59 ммоль). Добавляли водный раствор гидроксида аммония (33%, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока СВЭЖХ-МС не показала завершения снятия защиты. В большинстве случаев перемешивания в течение ночи было достаточно, однако в некоторых случаях требовалось более длительное перемешивание и добавление дополнительного водного раствора гидроксида аммония. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме и очищали, как указано в примерах.

Синтез промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1.

2-Хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид



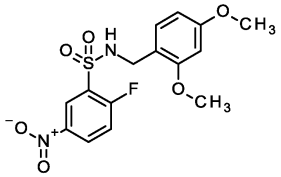
К раствору 2-хлор-5-нитробензолсульфонилхлорида (10.8 г, 42.2 ммоль) в дихлорметане (108 мл) добавляли бикарбонат натрия (7.09 г, 84.4 ммоль) и 1-(2,4-диметоксифенил)метанамин (7.05 г, 42.2 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с последующим добавлением воды (75 мл) и этилацетата (75 мл). После перемешивания в течение 10 мин полученный в результате осадок отделяли с помощью фильтрования и сушили при 40°C в течение ночи в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (14.1 г, 36.5 ммоль, выход 86%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.17 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 385 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.56 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.10 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H).

Промежуточное соединение 2.

N-(2,4-Диметоксибензил)-2-фтор-5-нитробензолсульфонамид

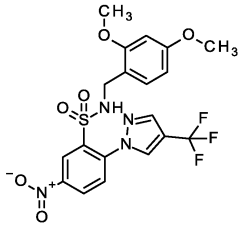


К раствору 1-(2,4-диметоксифенил)метанамина (0.669 г, 4.00 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при охлаждении льдом добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1.29 г, 10.0 ммоль). В течение 25 мин медленно добавляли раствор 2-фтор-5-нитробензолсульфонилхлорида (0.958 г, 4.00 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Перемешивание продолжали при охлаждении льдом в течение 2 ч с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Колоночная хроматография на системе Biotage Isolera (силикагель, градиент н-гексан/этилацетат) приводила к получению указанного в заголовке соединения (400 мг, 1.08 ммоль, выход 27%, чистота 70%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.12 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 369 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 3.

N-(2,4-Диметоксибензил)-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид



К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (5.69 г, 14.7 ммоль) в аце-

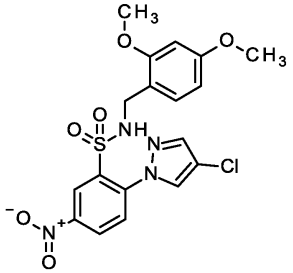
тонитриле (170 мл) добавляли 4-(трифторметил)-1H-пиразол (3.00 г, 22.1 ммоль) и порошкообразный карбонат калия (6.09 г, 44.1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке сырому соединению (7.50 г, колич., прибл. чистота 95%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.31 мин; МС (ESI положит.): m/z = 487 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.52 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 6.18 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.03-8.09 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.94 (s, 1H).

Промежуточное соединение 4.

2-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид



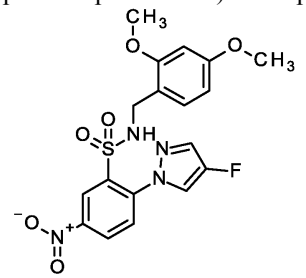
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (5.03 г, 13.0 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляли 4-хлор-1H-пиразол (2.00 г, 19.5 ммоль) и порошкообразный карбонат калия (5.39 г, 39.0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили. Концентрирование в вакууме приводило к указанному в заголовке сырому соединению (6.27 г, колич., прибл. чистота 95%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 453 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.14 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.57 (s, 1H).

Промежуточное соединение 5.

N-(2,4-Диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамид



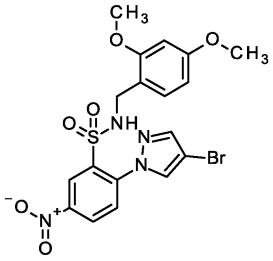
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (5.00 г, 11.6 ммоль) в ацетонитриле (135 мл) добавляли 4-фтор-1H-пиразол (1.50 г, 17.4 ммоль) и порошкообразный карбонат калия (4.82 г, 34.9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Концентрирование в вакууме приводило к указанному в заголовке сырому соединению (5.54 г, колич., чистота прибл. 85%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.23 мин; МС (ESI положит.): m/z = 437 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H).

Промежуточное соединение 6.

2-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид



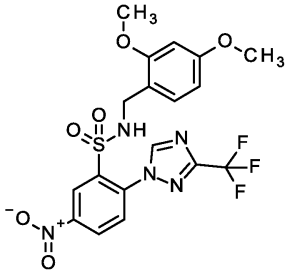
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (1.75 г, 4.54 ммоль) в ацетонитриле (53 мл) добавляли 4-бром-1H-пиразол (1.00 г, 6.80 ммоль) и порошкообразный карбонат калия (1.88 г, 13.6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Концентрирование в вакууме приводило к указанному в заголовке сырому соединению (2.38 г, колич., прибл. чистота 95%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.29 мин; МС (ESI положит.): m/z = 497 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H).

Промежуточное соединение 7.

N-(2,4-Диметоксибензил)-5-нитро-2-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензолсульфонамид

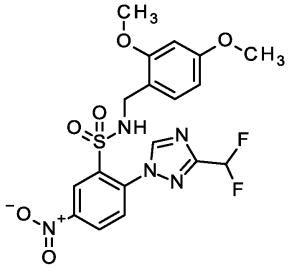


К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (2.00 г, 5.17 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) добавляли 3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол (1.06 г, 7.76 ммоль) и порошкообразный карбонат калия (2.14 г, 15.5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Концентрирование в вакууме приводило к указанному в заголовке сырому соединению (2.33 г, выход 79%., чистота прибл. 85%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 488 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.59 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 6.26 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 9.21 (s, 1H).

Промежуточное соединение 8.

2-[3-(Дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид



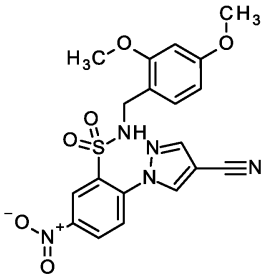
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (550 мг, 1.42 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли 3-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол (254 мг, 2.13 ммоль) и порошкообразный карбонат калия (589 мг, 4.27 ммоль) и реакционную смесь облучали в течение одного часа при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Водную фазу три раза промывали дихлорметаном. Затем объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (504 мг, 1.07 ммоль, выход 76%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 470 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.56 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.17-8.25 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 9.12 (s, 1H).

Промежуточное соединение 9.

2-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид



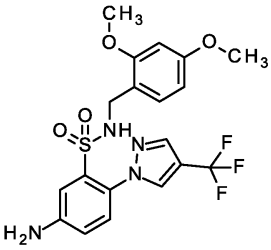
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (15.0 г, 38.8 ммоль) в ацетонитриле (450 мл) добавляли 1H-пиразол-4-карбонитрил (5.41 г, 93.1 ммоль) и порошкообразный карбонат калия (16.1 г, 116 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали этилацетатом и водой. Наблюдали осаждение указанного в заголовке чистого соединения и его отфильтровывали (9.09 г, 20.5 ммоль, выход 53%, чистота 97%), органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Концентрирование в вакууме приводило к дополнительной порции указанного в заголовке сырого соединения (9.11 г, чистота прибл. 60%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.17 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 442 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.53 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.20 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.41-8.54 (m, 2H), 9.17 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 10.

5-Амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид



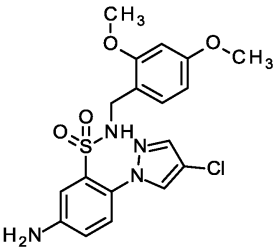
Pd/C (нагрузка 10%, 750 мг) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамида (7.50 г, 14.7 ммоль) в метаноле (120 мл) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч при комнатной температуре. Для растворения осажденного продукта добавляли некоторое количество этилацетата, и затем раствор фильтровали, промывали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке сырого соединения (6.50 г, колич., прибл. чистота 95%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 457 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.94 (d, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.41-6.48 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

Промежуточное соединение 11.

5-Амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид



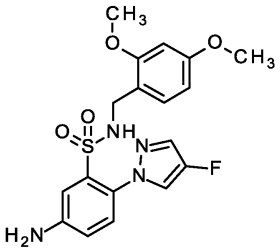
Pt/C (нагрузка 10%, 600 мг) добавляли к раствору сырого 2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (6.27 г, 13.9 ммоль) в этаноле (100 мл) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 ч при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали, промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке сырого соединения (5.99 г, колич., прибл. чистота 90%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.23 мин; МС (ESI положит.): m/z = 423 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.41-6.47 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.15 (d, 1H).

Промежуточное соединение 12.

5-Амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид



Pt/C (нагрузка 10%, 1.76 г) добавляли к раствору сырого N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамида (5.50 г, 12.6 ммоль) в смеси этанола (125 мл) и диоксана (200 мл) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 8 ч при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали, промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке сырого соединения (5.07 г, колич., прибл. чистота 90%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

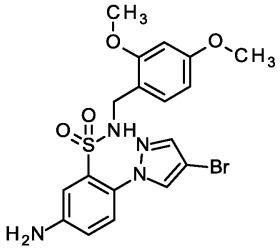
ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.10 мин.

МС (ESI положит.): m/z = 407 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.42-6.47 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 7.08-7.19 (m, 4H), 7.74 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 13.

5-Амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид



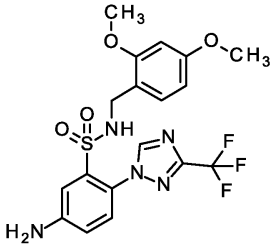
Pt/C (нагрузка 10%, 1.76 г) добавляли к раствору сырого 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (5.60 г, 12.8 ммоль) в этаноле (140 мл) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 14 ч при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали, промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке сырого соединения (1.87 г, колич., прибл. чистота 90%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.18 мин; МС (ESI положит.): m/z = 467 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.39-6.48 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 7.08-7.23 (m, 4H), 7.79 (d, 1H), 8.15 (d, 1H).

Промежуточное соединение 14.

5-Амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензолсульфонамид



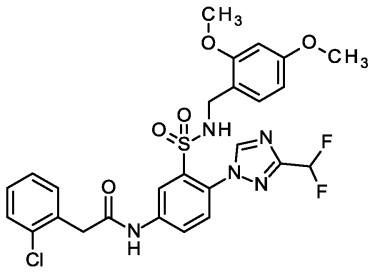
Pd/C (нагрузка 10%, 170 мг) добавляли к раствору сырого N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитро-2-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензолсульфонамида (2.33 г, 4.78 ммоль) в метаноле (45 мл) и перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали, промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке сырого соединения (2.04 г, колич., прибл. чистота 95%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 458 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.69 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.40-6.49 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.91 (d, 1H).

Промежуточное соединение 15.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[3-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}ацетамид



Pd/C (нагрузка 10%, 22 мг) добавляли к раствору 2-[3-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (252 мг, 0.53 ммоль) в метаноле (3.5 мл) и тетрагидрофуране (1.5 мл) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в этаноле (5 мл), добавляли платину/ванадий (55 мг, 1/2% на древесном угле) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением 213 мг сырого 5-амино-2-[3-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

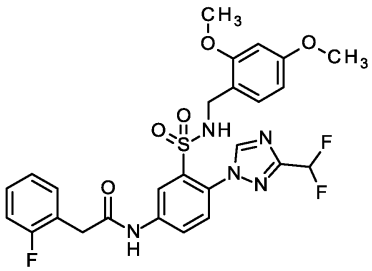
Сырой продукт из предыдущей стадии (213 мг) растворяли в диметилформамиде (5 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (124 мг, 0.727 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (196 мг, 1.94 ммоль) и HATU (276 мг, 0.727 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем ее концентрировали в вакууме и экстрагировали этилацетатом и водой. Водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (112 мг, 0.189 ммоль, выход за 2 стадии 36%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 592 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.63 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.99 (d, 2H), 6.33-6.39 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).

Промежуточное соединение 16.

N-{4-[3-(Дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид



Pd/C (нагрузка 10%, 22 мг) добавляли к раствору 2-[3-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (252 мг, 0.53 ммоль) в метаноле (3.5 мл) и тетрагидрофуране (1.5 мл) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в этаноле (5 мл), добавляли платину/ванадий (55 мг, 1/2% на древесном угле) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением 213 мг сырого 5-амино-2-[3-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (213 мг) растворяли в диметилформамиде (5 мл) с последующим добавлением (2-фторфенил)уксусной кислоты (112 мг, 0.727 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (196 мг, 1.94 ммоль) и HATU (276 мг, 0.727 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем ее концентрировали в вакууме и экстрагировали этилацетатом и водой. Водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (94 мг, 0.163 ммоль, выход за 2 стадии 31%, чистота 90%).

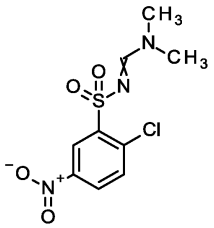
ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.21 мин, МС (ESI положит.): m/z = 576 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.62 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.99 (d, 2H), 6.33-6.37 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (t,

1H), 7.94 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).

Промежуточное соединение 17.

2-Хлор-N-[(диметиламино)метилен]-5-нитробензолсульфонамид



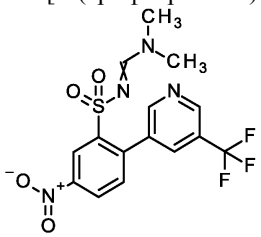
1,1-Диметокси-N,N-диметилметанамин (3.02 г, 25.4 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-5-нитробензолсульфонамида (3.00 г, 12.7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (43 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали смесью дихлорметан/вода. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили. Концентрирование в вакууме приводило к получению указанного в заголовке сырого соединения (4.18 г, колич., прибл. чистота 90%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.86 мин; МС (ESI положит.): m/z = 292 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.94-2.96 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 7.91 (d, 1H), 8.31-8.33 (m, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H).

Промежуточное соединение 18.

N-[(Диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид



2-Хлор-N-[(диметиламино)метилен]-5-нитробензолсульфонамид (1.10 г, 3.77 ммоль) растворяли в дегазированном н-пропаноле (33 мл) и обрабатывали [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислотой (1.08 г, 5.68 ммоль), дихлоридом бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (132 мг, 0.189 ммоль) и трифенилфосфином (49.5 мг, 0.189 ммоль). Добавляли 2М водный дегазированный раствор карбоната калия (5.65 мл), флакон герметизировали и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и реакционную смесь три раза экстрагировали этилацетатом с последующим концентрированием в вакууме.

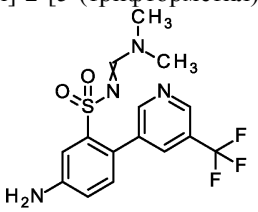
Целевые молекулы с частично удаленной защитой повторно защищали, как описано выше, путем перемешивания при комнатной температуре с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамином в ДМФА. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (174 мг, 0.432 ммоль, выход 11%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 403 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.76 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.09 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 19.

5-Амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил] бензолсульфонамид

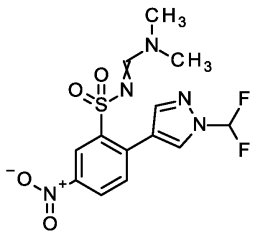


Pd/C (нагрузка 10%, 21 мг) добавляли к раствору N-[(диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамида (174 мг, 0.39 ммоль) в смеси метанола (10 мл) и диоксана (10 мл) и перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали, промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, колич., чистота 95%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.90 мин; МС (ESI положит.): m/z = 373 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 20.

2-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилен]-5-нитробензолсульфонамид



2-Хлор-N-[(диметиламино)метилен]-5-нитробензолсульфонамид (1.00 г, 3.43 ммоль) растворяли в дегазированном н-пропаноле (30 мл) и обрабатывали 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (1.25 г, 5.14 ммоль), дихлоридом бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (121 мг, 0.171 ммоль) и трифенилфосфином (45.0 мг, 0.171 ммоль). Добавляли водный дегазированный 2M раствор карбоната калия (5.14 мл), флакон герметизировали и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и реакционную смесь три раза экстрагировали этилацетатом с последующим концентрированием в вакууме.

Остаток повторно растворяли в смеси метанола (25 мл) и н-пропанола (25 мл) и добавляли концентрированный водный раствор аммиака (50 мл) с целью полного снятия защиты с целевых молекул для облегчения очистки. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном и этилацетатом. Органические фазы сушили с последующим выполнением концентрирования в вакууме и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) с получением 2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-нитробензолсульфонамида (383 мг).

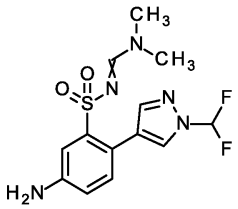
Затем, целевые молекулы с удаленной защитой повторно защищали, как описано выше, путем перемешивания при комнатной температуре с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамином в ДМФА. Концентрирование в вакууме приводило к получению указанного в заголовке соединения (418 мг), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.98 мин; МС (ESI положит.): m/z = 374 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.76 (d, 3H), 3.02 (s, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.91-7.93 (m, 2H), 7.95 (t, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.77 (d, 1H).

Промежуточное соединение 21.

5-Амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид

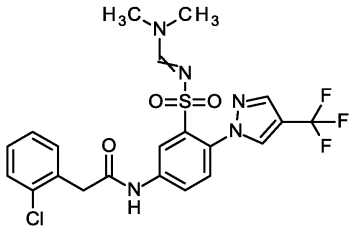


Pd/C (нагрузка 10%, 54 мг) добавляли к раствору 2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилен]-5-нитробензолсульфонамида (418 мг, 1.01 ммоль) в смеси метанола (10 мл) и диоксана (10 мл) и перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали, промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке сырого соединения (370 мг, колич., чистота 90%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.74 мин; МС (ESI положит.): m/z = 344 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 22.

2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил)ацетамид



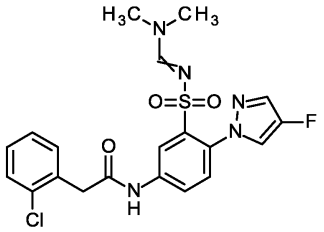
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид (2.00 г, 3.92 ммоль) растворяли в диметилформамиде (13.3 мл) и обрабатывали диметилацеталем диметилформамида (935 мг, 7.85 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение выходных дней. Объем реакционной смеси уменьшали в вакууме и экстрагировали дихлорметаном и водой. Целевое соединение уже частично осаждалось. Органическую фазу сушили, концентрировали в вакууме и дополнительно очищали путем перемешивания в виде суспензии в н-пропаноле с последующим фильтрованием. Все осажденные фракции объединяли с получением указанного в заголовке соеди-

нения с чистотой, достаточной для следующих стадий (1.33 г, 2.59 ммоль, выход 66%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 514 $[M+H]^+$ Основной E/Z-изомер ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.77 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.62-8.64 (m, 1H), 10.80 (s, 1H).

Промежуточное соединение 23.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)фенил]ацетамид

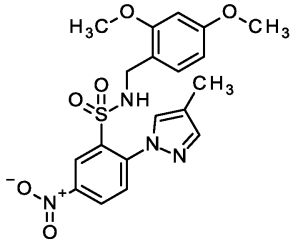


2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид (125 мг, 0.31 ммоль) растворяли в диметилформамиде (1 мл) и обрабатывали диметилацеталем диметилформамида (72.9 мг, 0.61 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение выходных дней. Объем реакционной смеси уменьшали в вакууме и экстрагировали дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения с чистотой, достаточной для следующих стадий (167 мг, колич.).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.06 мин; МС (ESI положит.): m/z = 464 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 24.

N-(2,4-Диметоксибензил)-2-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамид



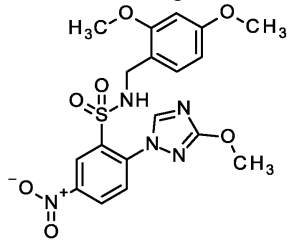
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (800 мг, 2.07 ммоль) в ацетонитриле (16 мл) добавляли 4-метил-1H-пиразол (260 мкл, 3.1 ммоль, CAS-RN 7554-65-5) и порошкообразный карбонат калия (857 мг, 6.20 ммоль) и реакционную смесь облучали в течение 2 ч при 140°C в микроволновой печи. После добавления дополнительного количества 4-метил-1H-пиразола (347 мкл, 4.1 ммоль) смесь снова облучали в течение 2 ч при 140°C в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Водную фазу три раза промывали дихлорметаном. Затем объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (718 мг, выход 64%, чистота 80%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.30 мин; МС (ESI положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.13 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.17 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 25.

N-(2,4-Диметоксибензил)-2-(3-метокси-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамид



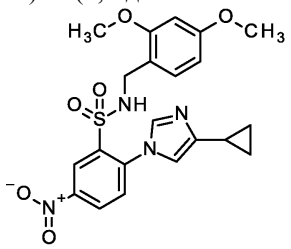
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (700 мг, 1.81 ммоль) в ацетонитриле (19 мл) добавляли 3-метокси-4H-1,2,4-триазол (269 мг, 2.71 ммоль) и порошкообразный карбонат калия (750 мг, 5.43 ммоль) и смесь облучали в течение 1 ч при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Водную фазу три раза промывали дихлорметаном. Затем объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при

пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (293 мг, выход 31%, чистота 85%). ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 450 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.30 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 6.16 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 26.

2-(4-Циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид



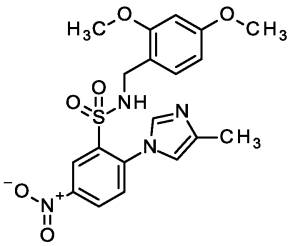
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (700 мг, 1.81 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) добавляли 5-циклопропил-1H-имидазол (294 мг, 2.71 ммоль, CAS-RN 89830-98-8) и порошкообразный карбонат калия (750 мг, 5.43 ммоль) и смесь облучали в течение 1 ч при 120°C в микроволновой печи. Добавляли 4-циклопропил-1H-имидазол (196 мг, 1.81 ммоль) и микроволновое облучение продолжали в течение 2 ч при 140°C. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Водную фазу три раза промывали дихлорметаном. Затем объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (309 мг, выход 22%, чистота 60%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.06 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 0.71 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (t, 1H).

Промежуточное соединение 27.

N-(2,4-Диметоксибензил)-2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамид



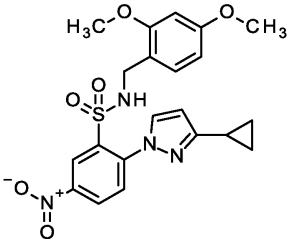
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (700 мг, 1.81 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) добавляли 5-метил-1H-имидазол (223 мг, 2.71 ммоль, CAS-RN 822-36-6) и порошкообразный карбонат калия (750 мг, 5.43 ммоль) и смесь облучали в течение 2 ч при 110°C в микроволновой печи. Добавляли 4-метил-1H-имидазол (223 мг, 2.71 ммоль) и микроволновое облучение продолжали в течение 2 ч при 110°C. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Водную фазу три раза промывали дихлорметаном. Затем объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (252 мг, выход 29%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.03 мин; МС (ESI положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.18 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.46 (t, 1H).

Промежуточное соединение 28.

2-(3-Циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид



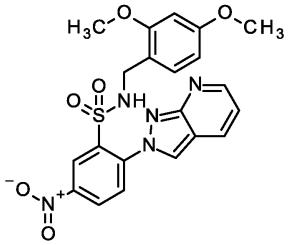
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (700 мг, 1.81 ммоль) в

ацетонитриле (14 мл) добавляли 3-циклопропил-1H-пиразол (240 мкл, 2.71 ммоль, CAS-RN 100114-57-6) и порошкообразный карбонат калия (750 мг, 5.43 ммоль) и смесь облучали в течение 1 ч при 120°C в микроволновой печи. Добавляли 5-циклопропил-1H-пиразол (240 мкл, 2.71 ммоль) и микроволновое облучение продолжали в течение 2 ч при 140°C. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Водную фазу три раза промывали дихлорметаном. Затем объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (187 мг, выход 21%, чистота 95%). ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.34 мин, МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 0.76 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.39 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 29.

N-(2,4-Диметоксибензил)-5-нитро-2-(2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)бензолсульфонамид



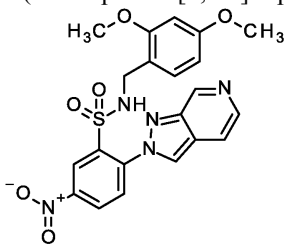
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (700 мг, 1.81 ммоль) в ацетонитриле (18 мл) добавляли 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (307 мг, 2.58 ммоль, CAS-RN 271-73-8) и порошкообразный карбонат калия (750 мг, 5.43 ммоль) и смесь облучали в течение 2 ч при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Водную фазу три раза промывали дихлорметаном. Затем объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (428 мг, выход 37%, чистота 70%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.24 мин; МС (ESI положит.): m/z = 470 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.51 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H).

Промежуточное соединение 30.

N-(2,4-Диметоксибензил)-5-нитро-2-(2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)бензолсульфонамид



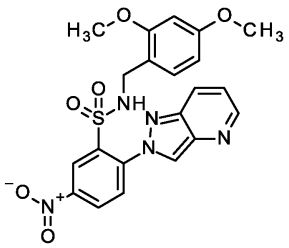
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (700 мг, 1.81 ммоль) в ацетонитриле (18 мл) добавляли 1H-пиразоло[3,4-c]пиридин (307 мг, 2.58 ммоль, CAS-RN 271-47-6) и порошкообразный карбонат калия (750 мг, 5.43 ммоль) и смесь облучали в течение 2 ч при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Водную фазу три раза промывали дихлорметаном. Затем объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (610 мг, выход 72%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.15 мин, МС (ESI положит.): m/z = 470 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.55 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

Промежуточное соединение 31.

N-(2,4-Диметоксибензил)-5-нитро-2-(2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)бензолсульфонамид



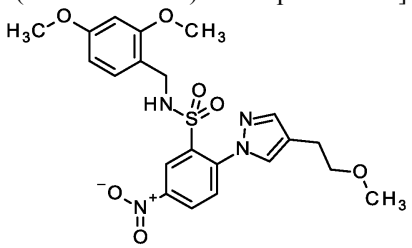
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (700 мг, 1.81 ммоль) в ацетонитриле (18 мл) добавляли 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (307 мг, 2.58 ммоль, CAS-RN 272-52-6) и порошкообразный карбонат калия (750 мг, 5.43 ммоль) и смесь облучали в течение 2 ч при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Водную фазу три раза промывали дихлорметаном. Затем объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (270 мг, выход 20%, чистота 60%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 470 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.55 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.18 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H).

Промежуточное соединение 32.

N-(2,4-Диметоксибензил)-2-[4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]-5-нитробензолсульфонамид



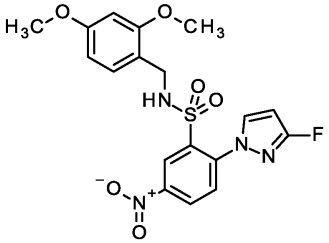
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (1.41 г, 3.65 ммоль) в ацетонитриле (16 мл) добавляли 4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол (260 мкл, 3.1 ммоль, CAS-RN 1696383-18-12) и порошкообразный карбонат калия (1.51 г, 10.9 ммоль) и реакционную смесь облучали в течение 2 ч при 140°C в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме, и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (300 мг, выход 15%, чистота 85%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 477 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.75 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 33.

N-(2,4-Диметоксибензил)-2-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамид



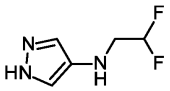
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (700 мг, 1.81 ммоль) в ацетонитриле (19 мл) добавляли 3-фтор-1H-пиразол (234 мг, 2.71 ммоль, CAS-RN 14521-81-4) и порошкообразный карбонат калия (750 мг, 5.43 ммоль) и смесь облучали в течение 2 ч при 120°C в микроволновой печи. Добавляли 3-фтор-1H-пиразол (234 мг, 2.71 ммоль) и микроволновое облучение продолжали в течение 2 ч при 120°C. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, и остаток экстрагировали дихлорметаном и водой. Водную фазу три раза промывали дихлорметаном. Затем объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (567 мг, выход 61%, чистота 85%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.25 мин; МС (ESI положит.): m/z = 437 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.52 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 34.

N-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-амин



К раствору 1H-пиразол-4-амина (300 мг, чистота 95%, 3.43 ммоль) в ацетонитриле (17 мл) добавляли 2,2-дифторэтил трифторметансульфонат (690 мкл, 5.1 ммоль, CAS-RN 74427-22-8), порошкообразный карбонат калия (1.06 г, 7.65 ммоль) и триэтиламин (720 мкл, 5.1 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Для выделения продукта реакции, реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали этилацетатом. Концентрирование фильтрата в вакууме с последующей флэш-хроматографией приводило к указанному в заголовке соединению (505 мг, выход 90%, чистота 90%).

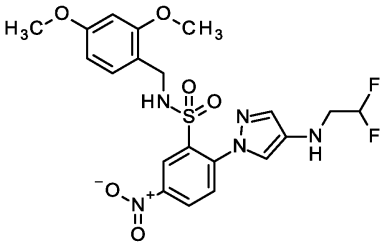
ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.43 мин.

МС (ESI положит.): m/z = 148 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.23 (tdd, 2H), 4.72 (t, 1H), 6.05 (tt, 1H), 7.12 (s, 2H), 12.10 (s, 1H).

Промежуточное соединение 35.

2-{4-[(2,2-Дифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид



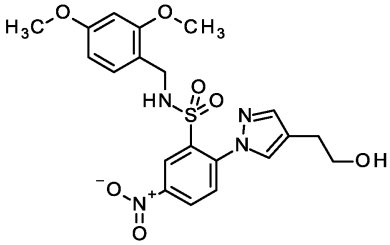
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (623 мг, 1.53 ммоль) в ацетонитриле (16 мл) добавляли N-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-амин (500 мг, 3.06 ммоль) и порошкообразный карбонат калия (634 мг, 4.59 ммоль) и реакционную смесь облучали в течение 12 ч при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (280 мг, выход 31%, чистота 85%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.23 мин; МС (ESI положит.): m/z = 498 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.38 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 5,49 (t, 1H), 6.08 (d, 1H), 6,15 (tt, 1H), 6.25 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.38 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 36.

N-(2,4-Диметоксибензил)-2-[4-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]-5-нитробензолсульфонамид



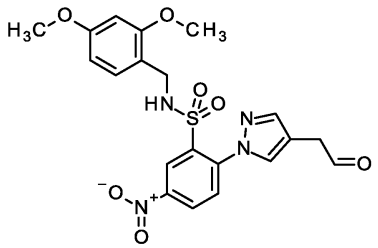
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (661 мг, 1.71 ммоль) в ацетонитриле (13 мл) добавляли 2-(1H-пиразол-4-ил)этанол (383 мг, 3.42 ммоль, CAS-RN 180207-57-2) и порошкообразный карбонат калия (944 мг, 6.83 ммоль) и реакционную смесь облучали в течение 2 ч при 140°C в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (285 мг, выход 34%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 463 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.66 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.62 (td, 2H), 4.17 (d, 2H), 4.75 (t, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 37.

N-(2,4-Диметоксибензил)-5-нитро-2-[4-(2-оксоэтил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид



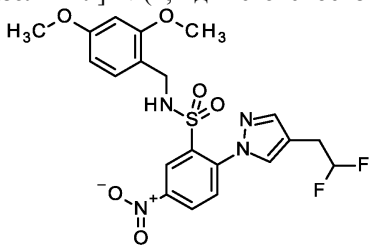
К раствору N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]-5-нитробензолсульфонамида (279 мг, 573 мкмоль, чистота 95%) в дихлорметане (19 мл) добавляли 1,1,1-трис-(ацетилокси)-1λ^5,2-бензйодоксол-3(1H)-он (486 мг, 1.15 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водным раствором тиосульфата натрия (10%) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (1:1), и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке сырому соединению, которое использовали без дополнительной очистки (440 мг, выход 33%, чистота 20%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.11 мин; МС (ESI положит.): m/z = 461 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 4.17 (d, 2H), 6.12 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 9.71 (t, 1H).

Промежуточное соединение 38.

2-[4-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид



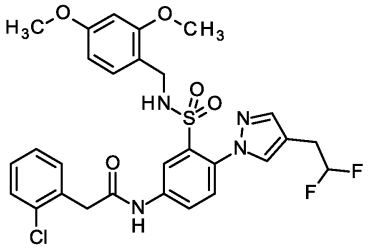
К раствору сырого N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитро-2-[4-(2-оксоэтил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамида (440 мг, 191 мкмоль, чистота 20%) в тетрагидрофуране (500 мкл) добавляли 2-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(трифтор-λ^4-сульфанил)этанамин (210 мл, 2.7 М в толуоле, 570 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и солевым раствором. Органическую фазу сушили с использованием фильтра Ватмана и упаривали в вакууме. Очистка с помощью флэш-хроматографии приводила к получению указанного в заголовке соединения (56 мг, выход 43%, чистота 70%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 483 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.16 (td, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.12 (d, 1H), 6.26 (tt, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 39.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил} ацетамид



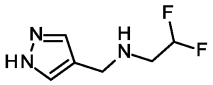
Дигидрат хлорида олова(II) (530 мг, 2.35 ммоль) добавляли к раствору 2-[4-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (227 мг, 469 мкмоль) в диоксане (6 мл) с последующим перемешиванием в течение 6 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием сульфата натрия и концентрировали в вакууме с получением 245 мг сырого 5-амино-2-[4-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (217 мг) растворяли в ДМФА (6 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (84 мг, 492 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (230 мкл, 1.3 ммоль) и HATU (187 мг, 492 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3.5 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (336 мг, чистота 40%, выход за 2 стадии 47%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.34 мин; МС (ESI положит.): m/z = 605 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 40.

2,2-Дифтор-N-(1H-пиразол-4-илметил)этанамин



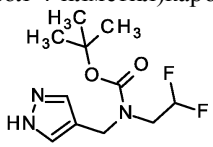
К раствору дигидрохлорида 1-(1H-пиразол-4-ил)метанамина (500 мг, 2.94 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 2,2-дифторэтил трифторметансульфонат (590 мкл, 4.4 ммоль, CAS-RN 74427-22-8), порошкообразный карбонат калия (1.02 г, 7.35 ммоль) и триэтиламин (1.2 мл, 8.8 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч и при 70°C в течение ночи. Для выделения продукта реакции, реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали дихлорметаном. Концентрирование фильтрата в вакууме с последующим экстрагированием остатка дихлорметаном и упариванием органической фазы приводило к указанному в заголовке соединению (482 мг, выход 86%, чистота 85%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.49 мин; МС (ESI положит.): m/z = 162 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.82 (td, 2H), 3.61 (s, 2H), 5.98 (tt, 1H), 7.50 (s, 2H).

Промежуточное соединение 41.

трет-Бутил (2,2-дифторэтил)(1H-пиразол-4-илметил)карбамат



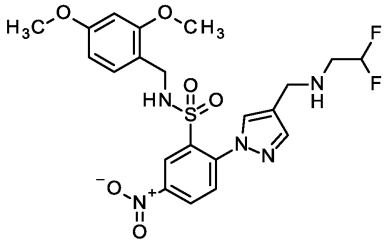
К раствору 2,2-дифтор-N-(1H-пиразол-4-илметил)этанамина (370 мг, 2.30 ммоль) в дихлорметане (23 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (551 мг, 2.53 ммоль), и смесь перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое использовали без дополнительной очистки (302 мг, выход 45%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.95 мин; МС (ESI положит.): m/z = 262 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.82 (td, 2H), 3.62 (s, 2H), 5.99 (tt, 1H), 7.74 (s, 2H), 8.12 (s, 2H).

Промежуточное соединение 42.

2-(4-{[(2,2-Дифторэтил)амино]метил}-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид



К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (200 мг, 517 мкмоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли трет-бутил (2,2-дифторэтил)(1H-пиразол-4-илметил)карбамат (300 мг, чистота 90%, 1.03 ммоль) и порошкообразный карбонат калия (286 мг, 2.07 ммоль), и смесь облучали в течение 4 ч при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (84 мг, выход 22%, чистота 70%).

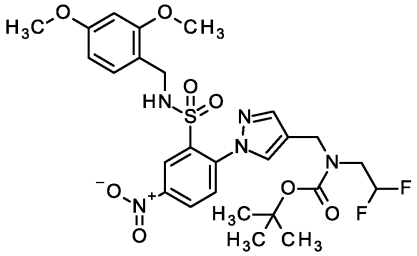
ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.21 мин: МС (ESI положит.): m/z = 512 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.89 (td, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 6.02 (tt, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.41 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 43.

трет-Бутил (2,2-дифторэтил)[(1-{2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-нитрофенил}-1H-пиразол-

4-ил)метил]карбамат

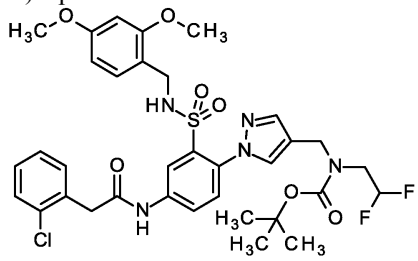


К раствору 2-(4-{[(2,2-дифторэтил)амино]метил}-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (370 мг, 723 мкмоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (174 мг, 796 мкмоль) и 4-(диметиламино)пиридин (4.4 мг, 36 мкмоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли другую порцию ди-трет-бутил дикарбоната (174 мг, 796 мкмоль) и дополнительное количество 4-(диметиламино)пиридина (4.4 мг, 36 мкмоль), и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое использовали без дополнительной очистки (150 мг, выход 17%, чистота 50%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.42 мин МС (ESI положит.): m/z = 612 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 44.

трет-Бутил {[1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил)-1H-пиразол-4-ил]метил}(2,2-дифторэтил)карбамат



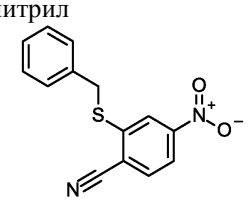
Дигидрат хлорида олова(II) (277 мг, 1.23 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил (2,2-дифторэтил)[(1-{2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-нитрофенил}-1H-пиразол-4-ил)метил]карбамата (150 мг, 123 мкмоль, чистота 50%) в диоксане (3 мл) с последующим перемешиванием в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием сульфата натрия и концентрировали в вакууме с получением 74 мг сырого трет-бутил [(1-{4-амино-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-фенил}-1H-пиразол-4-ил)метил](2,2-дифторэтил)карбамата, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (74 мг) растворяли в ДМФА (2.5 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (33 мг, 191 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (89 мкл, 510 мкмоль) и HATU (72.6 мг, 191 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (76 мг, чистота 50%, выход за 2 стадии 42%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.36 мин; МС (ESI положит.): m/z = 734 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 45.

2-(Бензилсульфанил)-4-нитробензонитрил



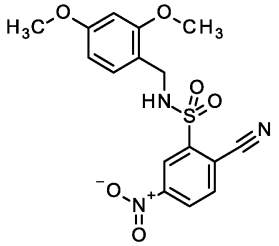
К раствору 2-бром-4-нитробензонитрила (400 мг, 1.76 ммоль) в диоксане (34 мл) добавляли фенилметантиол (197 мкл, 1.67 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфан) (51 мг, 88 мкмоль), аддукт трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) - хлороформ (91 мг, 88 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (614 мкл, 3.5 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и вносили в воду и этилацетат. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при по-

ниженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (457 мг, выход 91%, чистота 95%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 4.58 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.10 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.30 (d, 1H).

Промежуточное соединение 46.

2-Циано-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид



2-(Бензилсульфанил)-4-нитробензонитрил (450 мг, 1.55 ммоль, чистота 95%) перемешивали с N-хлорсукцинимидом (634 мг, 4.75 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 390 мг сырого 2-циано-5-нитробензолсульфонилхлорида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

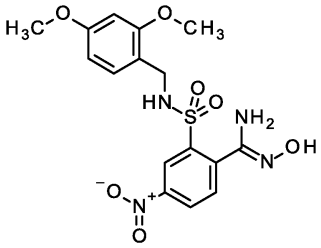
Сырой продукт из предыдущей стадии (390 мг) растворяли в дихлорметане (7.7 мл) с последующим добавлением 1-(2,4-диметоксифенил)метанамина (291 мг, 1.74 ммоль) и гидрокарбоната натрия (531 мг, 6.33 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и вносили в воду и этилацетат. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (118 мг, выход 12%, чистота 60%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.05 мин; МС (ESI положит.): m/z = 378 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.56 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.11 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.76 (t, 1H).

Промежуточное соединение 47.

2-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-N'-гидрокси-4-нитробензолкарбоксимидамид



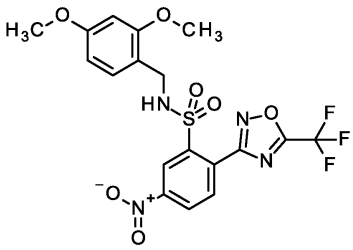
Хлорид гидроксиаммония (258 мг, 3.71 ммоль) растворяли в ДМСО (5 мл). При 10°C небольшими порциями добавляли трет-бутилат калия (416 мг, 3.71 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 2-циано-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (140 мг, 371 мкмоль) в ДМСО (3 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали на ледяную воду. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (126 мг, выход 74%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.99 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 409 $(M-H)^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.47 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.25 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 10.02 (s, 1H).

Промежуточное соединение 48.

N-(2,4-Диметоксибензил)-5-нитро-2-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензолсульфонамид



2-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-N'-гидрокси-4-нитробензолкарбоксимидамид (125 мг, 305 мкмоль) перемешивали с ангидридом трифторуксусной кислоты (47 мкл, 340 мкмоль) в тетрагидрофура-

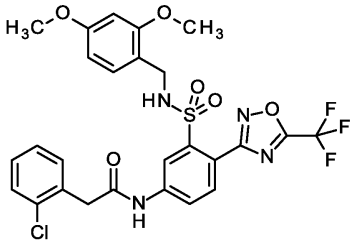
не (2.5 мл) с обратным холодильником в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли другую порцию ангидрида трифторуксусной кислоты (43 мкл, 300 мкмоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 90 мин. Реакционную смесь вносили в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (87 мг, выход 56%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.36 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 487 $(M-H)^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.54 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.13 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 49.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}ацетамид



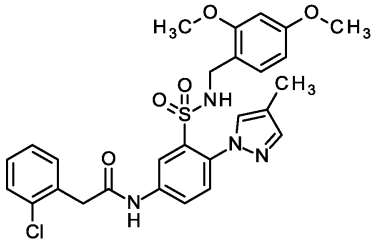
Дигидрат хлорида олова(II) (196 мг, 870 мкмоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитро-2-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензолсульфонамида (85.0 мг, 174 мкмоль) в диоксане (2.2 мл) с последующим перемешиванием в течение 4 ч при 70°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу фильтровали через целит, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 74 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (70 мг) растворяли в ДМФА (3 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (31.3 мг, 183 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (110 мкл, 610 мкмоль) и HATU (69.7 мг, 183 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (112 мг, чистота 40%, выход за 2 стадии 8%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.36 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 609 $(M-H)^-$.

Промежуточное соединение 50.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил}ацетамид



К раствору N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамида (540 мг, чистота 80%, 1.00 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли платину/ванадий (130 мг, 1/2% на древесном угле) и перемешивали в атмосфере водорода в течение трех дней при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением 520 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (520 мг) растворяли в ДМФА (13 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (331 мг, 1.94 ммоль), ДМФА (900 мкл, 5.2 ммоль) и HATU (737 мг, 1.94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (176 мг, чистота 60%, выход за 2 стадии 19%).

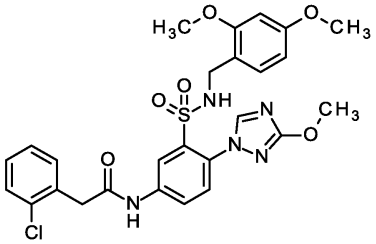
ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.34 мин; МС (ESI положит.): m/z = 555 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.09 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.01 (d, 2H),

6.33 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 10.63 (s, 1H).

Промежуточное соединение 51.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(3-метокси-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил}ацетамид



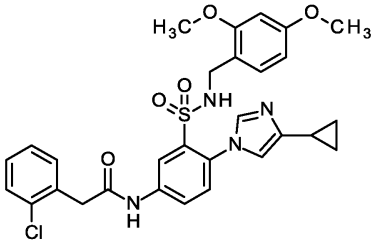
К раствору N-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-метокси-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамида (290 мг, чистота 85%, 0.55 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли платину/ванадий (71 мг, 1/2% на древесном угле) и перемешивали в атмосфере водорода в течение двух дней при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением 520 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-метокси-1H-1,2,4-триазол-1-ил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (200 мг) растворяли в ДМФА (5 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (331 мг, 1.94 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (332 мкл, 1.9 ммоль) и HATU (272 мг, 0.72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (17 мг, чистота 60%, выход за 2 стадии 3%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 572 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 52.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-(4-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}ацетамид



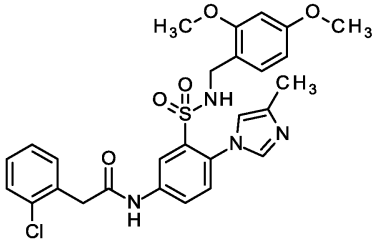
Дигидрат хлорида олова(II) (244 мг, 1.08 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (99.0 мг, 216 мкмоль) в диоксане (5 мл) и перемешивали в течение 2 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 140 мг сырого 5-амино-2-(4-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (140 мг) растворяли в ДМФА (3.4 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (83.6 мг, 490 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (230 мкл, 1.3 ммоль) и HATU (186 мг, 490 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (35 мг, чистота 52%, выход за 2 стадии 15%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.25 мин; МС (ESI положит.): m/z = 581 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 53.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил}ацетамид



Дигидрат хлорида олова(II) (784 мг, 1.08 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамида (300 мг, 695 мкмоль) в диоксане (16 мл) и перемешивали в течение 2.5 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 243 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (243 мг) растворяли в ДМФА (6.2 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (154 мг, 904 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (420 мкл, 2.4 ммоль) и HATU (344 мг, 904 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C.

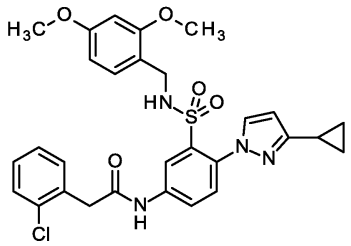
Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое очищали с помощью ВЭЖХ (69 мг, чистота 85%, выход за 2 стадии 15%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.19 мин, МС (ESI положит.): m/z = 555 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.13 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.89 (d, 2H), 3.90 (s, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

Промежуточное соединение 54.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-(3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}ацетамид



Дигидрат хлорида олова(II) (437 мг, 1.94 ммоль) добавляли к раствору 2-(3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (187 мг, 387 мкмоль) в диоксане (9 мл) и перемешивали в течение 4.5 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 170 мг сырого 5-амино-2-(3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

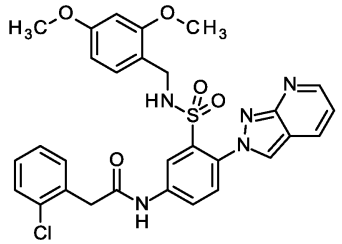
Сырой продукт из предыдущей стадии (170 мг) растворяли в ДМФА (3.3 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (81 мг, 475 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (220 мкл, 1.3 ммоль) и HATU (180 мг, 475 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (306 мг, чистота 60%, выход за 2 стадии 82%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.39 мин; МС (ESI положит.): m/z = 581 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 0.61 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

Промежуточное соединение 55.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил}ацетамид



Дигидрат хлорида олова(II) (721 мг, 3.19 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитро-2-(2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)бензолсульфонамида (428 мг, чистота 70%, 639 мкмоль) в диоксане (15 мл) и перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 339 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

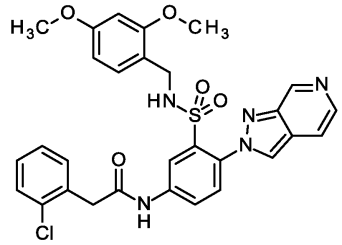
Сырой продукт из предыдущей стадии (339 мг) растворяли в ДМФА (6.4 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (158 мг, 925 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (430 мкл, 2.5 ммоль) и HATU (352 мг, 925 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 100°C. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (751 мг, чистота 45%, выход за 2 стадии 89%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.30 мин; МС (ESI положит.): m/z = 592 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.68 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.03 (d, 2H), 6.37 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 10.74 (s, 1H).

Промежуточное соединение 56.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)фенил}ацетамид



Дигидрат хлорида олова(II) (1.39 г, 6.17 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитро-2-(2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)бензолсульфонамида (610 мг, 1.23 ммоль) в диоксане (28 мл) и перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 498 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

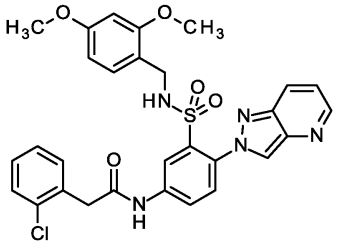
Сырой продукт из предыдущей стадии (498 мг) растворяли в ДМФА (9.9 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (246 мг, 1.44 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (670 мкл, 3.8 ммоль) и HATU (549 мг, 1.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (1.09 г, чистота 50%, выход за 2 стадии 75%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 592 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.67 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.36 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).

Промежуточное соединение 57.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)фенил}ацетамид



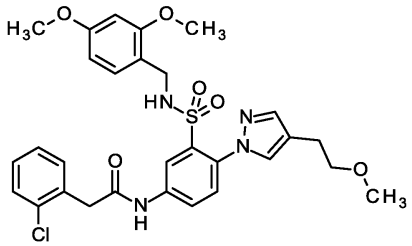
Дигидрат хлорида олова(II) (389 мг, 1.72 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитро-2-(2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)бензолсульфонамида (270 мг, чистота 60%, 345 мкмоль) в диоксане (8 мл) и перемешивали в течение 195 мин при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 214 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (214 мг) растворяли в ДМФА (3 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (75 мг, 437 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (25 мкл, 150 мкмоль) и HATU (166 мг, 437 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (405 мг, чистота 25%, выход за 2 стадии 50%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.25 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 590 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 58.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-[4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



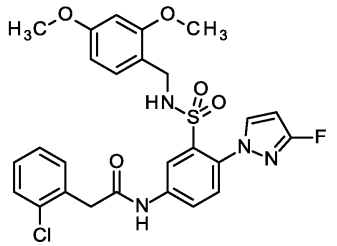
Дигидрат хлорида олова(II) (389 мг, 1.72 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]-5-нитробензолсульфонамида (928 мг, чистота 80%, 1.56 ммоль) в диоксане (20 мл) и перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием сульфата натрия и концентрировали в вакууме с получением 578 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (255 мг) растворяли в ДМФА (6 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (195 мг, 1.14 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (400 мкл, 2.3 ммоль) и HATU (434 мг, 1.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (556 мг, чистота 50%, выход за 2 стадии 30%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.32 мин; МС (ESI положит.): m/z = 599 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 59.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)фенил}ацетамид



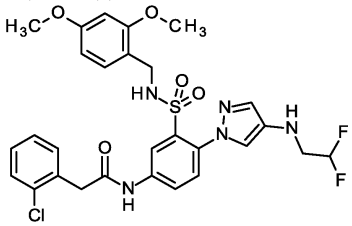
Дигидрат хлорида олова(II) (1.21 г, 5.36 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамида (550 мг, чистота 85%, 1.07 ммоль) в диоксане (25 мл) и перемешивали в течение 3 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 1.0 г сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (1.0 г) растворяли в ДМФА (7.6 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (189 мг, 1.11 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (64 мкл, 370 мкмоль) и HATU (421 мг, 1.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (847 мг, чистота 40%, выход за 2 стадии 57%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.34 мин; МС (ESI положит.): m/z = 559 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 60.

2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{4-[(2,2-дифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил)ацетамид



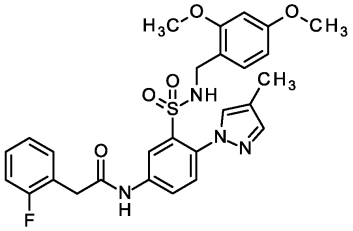
Дигидрат хлорида олова(II) (318 мг, 1.41 ммоль) добавляли к раствору 2-{4-[(2,2-дифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (140 мг, 281 мкмоль) в диоксане (3.6 мл) и перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 114 мг сырого 5-амино-2-{4-[(2,2-дифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (107 мг) растворяли в ДМФА (4.5 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (48 мг, 282 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (160 мкл, 940 мкмоль) и HATU (107 мг, 282 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (196 мг, чистота 30%, выход за 2 стадии 34%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.27 мин; МС (ESI положит.): m/z = 620 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 61.

N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид



Дигидрат хлорида олова(II) (1.49 г, 6.61 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-2-

(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамида (715 мг, чистота 80%, 1.32 ммоль) в диоксане (17 мл) и перемешивали в течение 4.5 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 440 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

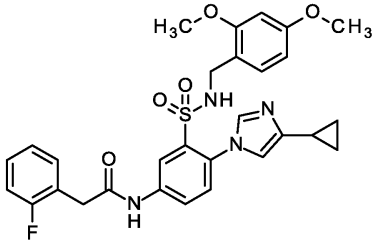
Сырой продукт из предыдущей стадии (435 мг) растворяли в ДМФА (8 мл) с последующим добавлением (2-фторфенил)уксусной кислоты (187 мг, 1.22 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (565 мкл, 3.2 ммоль) и HATU (462 мг, 1.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (634 мг, чистота 65%, выход за 2 стадии 58%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.31 мин; МС (ESI положит.): m/z = 539 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.09 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

Промежуточное соединение 62.

2-(2-Фторфенил)-N-{4-(4-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}ацетамид



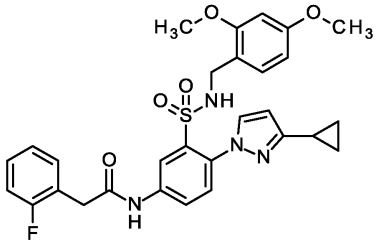
Дигидрат хлорида олова(II) (650 мг, 2.88 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (440.0 мг, чистота 60%, 576 мкмоль) в диоксане (13 мл) и перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 252 мг сырого 5-амино-2-(4-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (250 мг) растворяли в ДМФА (1.2 мл) с последующим добавлением (2-фторфенил)уксусной кислоты (27.0 мг, 175 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (81 мкл, 470 мкмоль) и HATU (67 мг, 175 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и в течение еще 2.5 ч при 100°C. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (50 мг, чистота 50%, выход за 2 стадии 8%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 565 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 63.

N-{4-(3-Циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид



Дигидрат хлорида олова(II) (783 мг, 3.47 ммоль) добавляли к раствору 2-(3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (530 мг, чистота 60%, 694 мкмоль) в диоксане (16 мл) и перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильт-

ра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 315 мг сырого 5-амино-2-(3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

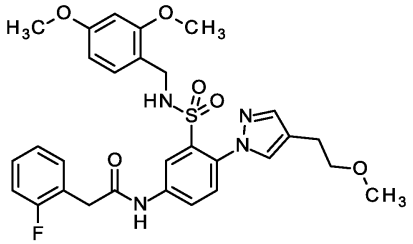
Сырой продукт из предыдущей стадии (315 мг) растворяли в ДМФА (5.7 мл) с последующим добавлением (2-фторфенил)уксусной кислоты (127 мг, 827 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (380 мкл, 2.2 ммоль) и HATU (314 мг, 827 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (507 мг, чистота 50%, выход за 2 стадии 65%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.36 мин; МС (ESI положит.): m/z = 565 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 0.61 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 10.64 (s, 1H).

Промежуточное соединение 64.

N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-[4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид



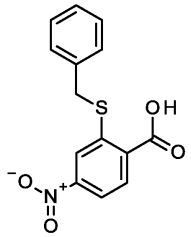
Дигидрат хлорида олова(II) (389 мг, 1.72 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]-5-нитробензолсульфонамида (928 мг, чистота 80%, 1.56 ммоль) в диоксане (20 мл) и перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием сульфата натрия и концентрировали в вакууме с получением 578 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (255 мг) растворяли в ДМФА (6 мл) с последующим добавлением (2-фторфенил)уксусной кислоты (176 мг, 1.14 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (400 мкл, 2.3 ммоль) и HATU (434 мг, 1.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (503 мг, чистота 50%, выход за 2 стадии 28%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.29 мин; МС (ESI положит.): m/z = 583 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 65.

2-(Бензилсульфанил)-4-нитробензойная кислота



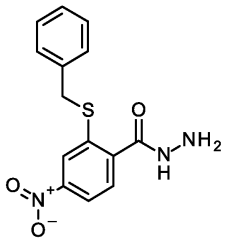
К раствору 2-бром-4-нитробензойной кислоты (5.00 г, 20.3 ммоль) в диоксане (500 мл) добавляли фенилметантиол (2.4 мл, 20.3 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфан) (588 мг, 1.02 ммоль), аддукт трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) - хлороформ (1.05 г, 1.02 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (7.1 мл, 41 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (6.2 г, выход 96%, чистота 85%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 288 $(M-H)^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 4.37 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.99 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.20 (d, 1H).

Промежуточное соединение 66.

2-(Бензилсульфанил)-4-нитробензогидразид



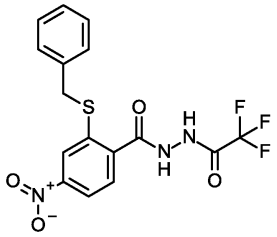
К взвеси 2-(бензилсульфанил)-4-нитробензойной кислоты (8.41 г, 29.1 ммоль) в тетрагидрофуране (220 мл) добавляли N,N'-дициклогексилкарбодиимид (6.6 г, 32 ммоль), 1-гидроксипирролидин-2,5-дион (3.68 г, 32 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (5.6 мл, 32 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли гидразингидрат (1:1) (1.6 мл, 32 ммоль), и перемешивание при комнатной температуре продолжали в течение 21 ч. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (3.71 г, выход 36%, чистота 85%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.95 мин; МС (ESI положит.): m/z = 304 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 4.36 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.78 (s, 1H).

Промежуточное соединение 67.

2-(Бензилсульфанил)-4-нитро-N'-(трифторацетил)бензогидразид



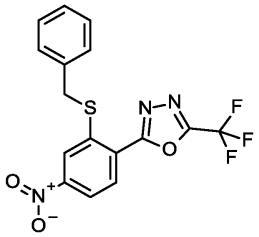
К взвеси 2-(бензилсульфанил)-4-нитробензогидразида (3.70 г, чистота 85%, 10.4 ммоль) в ацетонитриле (86 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2.2 мл, 12 ммоль) и ангидрид трифторуксусной кислоты (1.6 мл, 11 ммоль) при -50°C. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 17 ч. Реакционную смесь выливали в водный раствор гидроксида натрия (5%). Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (4.35 г, выход 84%, чистота 80%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 398 $(M-H)^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 4.38 (s, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H).

Промежуточное соединение 68.

2-[2-(Бензилсульфанил)-4-нитрофенил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол



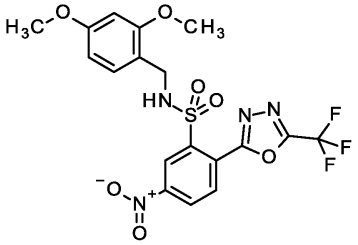
Раствор 2-(бензилсульфанил)-4-нитро-N'-(трифторацетил)бензогидразида (4.34 г, чистота 80%, 8.69 ммоль) и 3,3,3-триэтил-1-(метоксикарбонил)диазатиан-3-ий-1-ид 2,2-диоксида (8.29 г, 34.8 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) облучали в течение 30 мин при 150°C в микроволновой печи. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (3.28 г, выход 94%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.43 мин; МС (ESI положит.): m/z = 382 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 4.55 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.16 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.38 (d, 1H).

Промежуточное соединение 69.

N-(2,4-Диметоксибензил)-5-нитро-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бензолсульфонамид



2-[2-(Бензилсульфанил)-4-нитрофенил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол (3.60 г, чистота 95%, 8.97 ммоль) перемешивали с N-хлорсукцинимидом (3.59 г, 26.9 ммоль) в уксусной кислоте (80 мл) при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 9.14 г сырого 5-нитро-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бензолсульфонилхлорида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

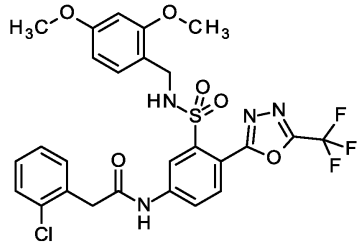
Сырой продукт из предыдущей стадии (3.21 г) растворяли в дихлорметане (42 мл) с последующим добавлением гидрокарбоната натрия (1.51 г, 17.9 ммоль) и медленным добавлением 1-(2,4-диметоксифенил)метанамина (1.31 мл, 9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (582 мг, выход 13%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.31 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 487 $(M-H)^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.56 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.06 (d, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.51 (t, 1H), 8.55 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 70.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}ацетамид



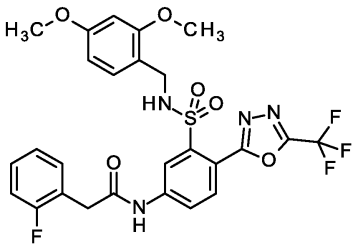
Дигидрат хлорида олова(II) (1.02 г, 4.51 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитро-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бензолсульфонамида (464 мг, чистота 95%, 903 мкмоль) в диоксане (12 мл) с последующим перемешиванием в течение 7 ч при 70°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 485 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (207 мг) растворяли в ДМФА (9 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (154 мг, 902 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (310 мкл, 1.8 ммоль) и HATU (343 мг, 902 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (369 мг, чистота 40%, выход за 2 стадии 10%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 0.81 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 609 $(M-H)^-$.

Промежуточное соединение 71.

N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид



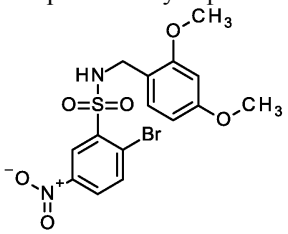
Дигидрат хлорида олова(II) (1.02 г, 4.51 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитро-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бензолсульфонамида (464 мг, чистота 95%, 903 мкмоль) в диоксане (12 мл) с последующим перемешиванием в течение 7 ч при 70°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 485 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (207 мг) растворяли в ДМФА (9 мл) с последующим добавлением (2-фторфенил)уксусной кислоты (139 мг, 902 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (310 мкл, 1.8 ммоль) и HATU (343 мг, 902 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (403 мг, чистота 40%, выход за 2 стадии 16%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.77 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 593 $(M-H)^-$.

Промежуточное соединение 72.

2-Бром-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид

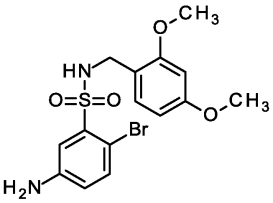


2-Бром-5-нитробензолсульфонилхлорид (5.00 г, 16.6 ммоль) растворяли в дихлорметане (48 мл) и добавляли бикарбонат натрия (2.80 г, 33.3 ммоль) с последующим медленным добавлением 1-(2,4-диметоксифенил)метанамина (2.7 мл, 18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли дихлорметан и воду. Фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт кристаллизовали из диэтилового эфира (5.57 г, выход 78%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.16 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 429 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 73.

5-Амино-2-бром-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид

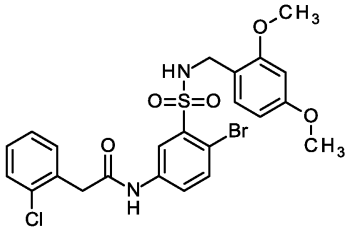


Хлорид аммония (3.52 г, 65.7 ммоль) и железный порошок (3.67 г, 65.7 ммоль) суспендировали в воде (150 мл). Затем добавляли раствор 2-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (5.67 г, 13.1 ммоль) в смеси ТГФ/метанол (1/1; 150 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт распределяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (5.10 г, чистота 96%, выход 97%)

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.05 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 399 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 74.

N-{4-Бром-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид

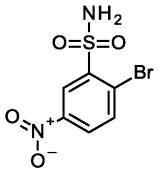


5-Амино-2-бром-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (5.00 г, 12.5 ммоль) растворяли в ДМФА (100 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (2.55 г, 15.0 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (11 мл, 62 ммоль) и HATU (6.16 г, 16.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5.70 г, чистота 94%, выход 83%)

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.29 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 551 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 75.

2-Бром-5-нитробензолсульфонамид

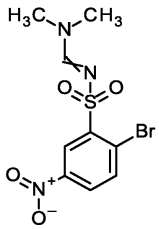


2-Бром-5-нитробензолсульфонилхлорид (20.0 г, 66.6 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли водный раствор аммиака (400 мл, 0.50 M, 200 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли дихлорметан. Органическую фазу три раза промывали водой. Суспензию фильтровали (твердое вещество - продукт), и органическую фазу промывали солевым раствором. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт перекристаллизовывали из диэтилового эфира с получением 16.4 г конечного продукта (чистота 93%, выход 88%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.45 мин; МС (ESI положит.): m/z = 281 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 76.

2-Бром-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид

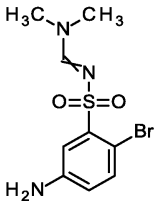


2-Бром-5-нитробензолсульфонамид (16.4 г, 58.3 ммоль) растворяли в ДМФА (200 мл) при комнатной температуре и добавляли 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (15 мл, 120 ммоль). Перемешивание продолжали до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт распределяли между дихлорметаном и солевым раствором. Органическую фазу сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (19.2 г, чистота 78%, выход 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.92 мин; МС (ESI положит.): m/z = 336 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 77.

5-Амино-2-бром-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид



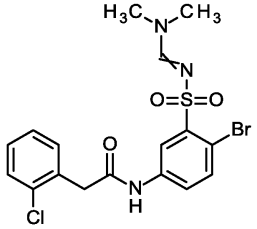
2-Бром-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (12.7 г, 37.8 ммоль) растворяли в метаноле (170 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли платину на древесном угле (нагрузка 5%, 1.61 г, 8.26 ммоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали

при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (5.5 г, чистота 76%, выход 59%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.75 мин; МС (ESI положит.): m/z = 306 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 78.

N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид



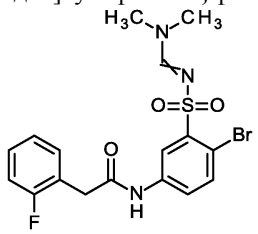
5-Амино-2-бром-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид (4.85 г, 15.8 ммоль) растворяли в ДМФА (100 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (3.24 г, 19.0 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (13 мл, 79 ммоль) и HATU (9.64 г, 25.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт суспендировали в дихлорметане и фильтровали, растворитель удаляли и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (15.7 г).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 458 $[M+H]^+$.

Это промежуточное соединение также можно использовать в виде HCl соли.

Промежуточное соединение 79.

N-(4-Бром-3-{(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-фторфенил)ацетамид

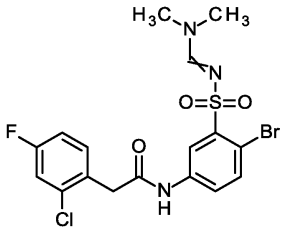


5-Амино-2-бром-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид (1.00 г, 3.27 ммоль) растворяли в ДМФА (21 мл) и добавляли (2-фторфенил)уксусную кислоту (604 мг, 3.92 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (2.7 мл, 16 ммоль) и HATU (1.99 г, 5.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт суспендировали в смеси трет-бутил метиловый эфир/гексан (1/1), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (1.17 г, чистота 85%, выход 81%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.05 мин; МС (ESI положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 80.

N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлор-4-фторфенил)ацетамид

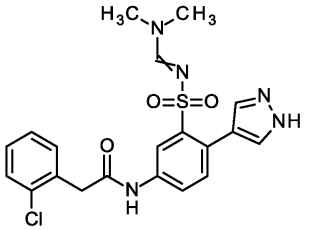


5-Амино-2-бром-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид (1.00 г, 3.27 ммоль) растворяли в ДМФА (21 мл) и добавляли (2-хлор-4-фторфенил)уксусную кислоту (739 мг, 3.92 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (2.7 мл, 16 ммоль) и HATU (1.99 г, 5.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли воду и этилацетат. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт растирали в дихлорметане и диэтиловом эфире и отфильтровывали. Твердое вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (1.10 г, чистота 82%, выход 71%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.12 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 474 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 81.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]ацетамид

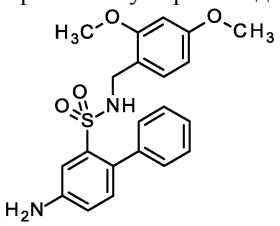


2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил)ацетамид (1.30 г, 2.45 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (4.7 мл, 61 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с толуолом и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.93 мин; МС (ESI положит.): m/z = 446 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 82.

4-Амино-N-(2,4-диметоксибензил)бифенил-2-сульфонамид



2-Хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (300 мг, 776 мкмоль) и фенилбороновую кислоту (113 мг, 931 мкмоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1:1) (CAS 95464-05-4) (127 мг, 155 мкмоль) и водный раствор карбоната калия (1.2 мл, 1.0 M, 1.2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи. После этого добавляли воду и этилацетат и фазы разделяли. Водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 260 мг конечного продукта (чистота 99%, выход 78%).

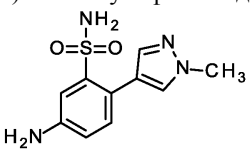
ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.33 мин; МС (ESI положит.): m/z = 429 $[M+H]^+$.

N-(2,4-диметоксибензил)-4-нитробифенил-2-сульфонамид (260 мг, 607 мкмоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 6.46 мг, 60.7 мкмоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (270 мг).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 399 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 83.

5-Амино-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид



2-Бром-5-нитробензолсульфонамид (800 мг, 2.85 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1.18 г, 5.69 ммоль) растворяли в н-пропаноле (38 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (100 мг, 142 мкмоль), трифенилфосфин (37.3 мг, 142 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (4.3 мл, 2.0 M, 8.5 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин и затем нагревали при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи (4 бар/40 Вт). После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с метанолом и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

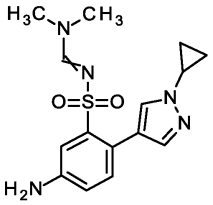
2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитробензолсульфонамид (800 мг, 2.83 ммоль) растворяли в ТГФ (78 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 308 мг, 2.89 ммоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через целит и раство-

ритель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (1.6 г).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.50 мин; МС (ESI положит.): m/z = 253 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 84.

5-Амино-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид



2-Хлор-5-нитробензолсульфонамид (674 мг, 2.85 ммоль) и 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1.00 г, 4.27 ммоль) растворяли в н-пропаноле (34 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (100 мг, 142 мкмоль) и трифенилфосфин (37.3 мг, 142 мкмоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (5.7 мл, 1.0 M, 5.7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. После этого смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

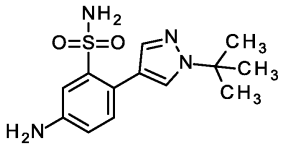
2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитробензолсульфонамид (1.17 г, 3.79 ммоль) и 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (1.0 мл, 7.6 ммоль) растворяли в ДМФА (25 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (1.84 г, 5.06 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 53.9 г, 506 мкмоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (1.3 г, чистота 53%, выход за 3 стадии 75%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.70 мин; МС (ESI положит.): m/z = 334 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 85.

5-Амино-2-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид



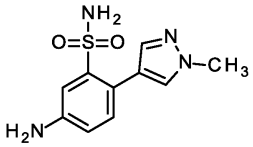
2-Хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (200 мг, 686 мкмоль) и 1-трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (206 мг, 823 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (9.2 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (24.1 мг, 34.3 мкмоль), трифенилфосфин (8.99 мг, 34.3 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (860 мкл, 2.0 M, 1.7 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин и нагревали при 80°C в течение 16 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

2-(1-трет-Бутил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитробензолсульфонамид (250 мг, 771 мкмоль) растворяли в метаноле (50 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 83.6 мг, 786 мкмоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (230 мг).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.80 мин; МС (ESI положит.): m/z = 295 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 86.

5-Амино-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид



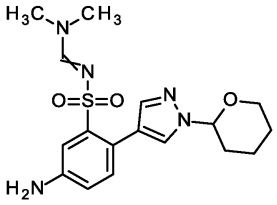
2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитробензолсульфонамид (800 мг, 2.83 ммоль) растворяли в мета-

ноле (100 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 308 мг, 2.89 ммоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (1.59 г).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.50 мин; МС (ESI положит.): m/z = 253 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 87.

5-Амино-N-[(диметиламино)метилиден]-2-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил] бензолсульфонамид



2-Бром-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (2.0 г, 6.86 ммоль) и 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (3.81 г, 13.7 ммоль) растворяли в н-пропаноле (92 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (241 мг, 342 мкмоль), трифенилфосфин (90 мг, 340 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (8.6 мл, 2.0 M, 17 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

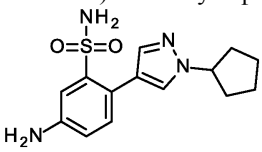
5-Нитро-2-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид (3.00 г, 8.51 ммоль) и 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (2.3 мл, 17 ммоль) растворяли в ДМФА (29 мл) и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли дихлорметан и солевой раствор. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

N-[(Диметиламино)метилиден]-5-нитро-2-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид (3.50 г, 8.59 ммоль) растворяли в метаноле (860 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 932 мг, 8.76 ммоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре. Спустя 1 ч колбу три раза вакуумировали и наполняли водородом. Перемешивание продолжали в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (3.4 г).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.88 мин; МС (ESI положит.): m/z = 378 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 88.

5-Амино-2-(1-циклопентил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид



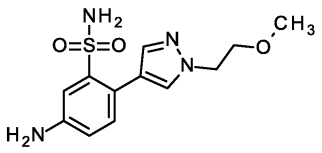
2-Хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (550 мг, 1.89 ммоль) и 1-циклопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (989 мг, 3.77 ммоль) растворяли в н-пропаноле (25 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (66.4 мг, 94.3 мкмоль), трифенилфосфин (24.7 мг, 94.3 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (2.4 мл, 2.0 M, 4.7 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

2-(1-Циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитробензолсульфонамид (640 мг, 1.90 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 206 мг, 1.94 ммоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (590 мг).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.87 мин; МС (ESI положит.): m/z = 307 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 89.

5-Амино-2-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид



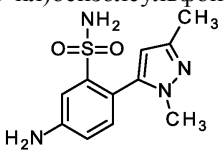
2-Хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (550 мг, 1.89 ммоль) и 1-(2-метоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (951 мг, 3.77 ммоль) растворяли в н-пропаноле (25 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (66.4 мг, 94.3 мкмоль), трифенилфосфин (24.7 мг, 94.3 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (2.4 мл, 2.0 М, 4.7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

2-[1-(2-Метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-5-нитробензолсульфонамид (620 мг, 1.90 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и колбу продували азотом. После этого добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 206 мг, 1.94 ммоль) и колбу вакуумировали и вновь наполняли водородом (1 бар). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (580 мг).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.59 мин; МС (ESI положит.): m/z = 297 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 90.

5-Амино-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)бензолсульфонамид



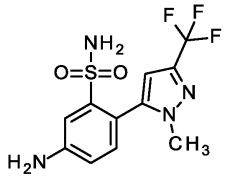
2-Бром-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (400 мг, 1.19 ммоль) и (1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)бороновую кислоту (333 мг, 2.38 ммоль) растворяли в н-пропаноле (110 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (41.9 мг, 59.5 мкмоль), трифенилфосфин (21.6 мг, 59.5 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (1.8 мл, 2.0 М, 3.6 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи (4 бар/40 Вт). После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с метанолом и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-нитробензолсульфонамид (450 мг, 1.52 ммоль) растворяли в метаноле (33 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 165 мг, 1.55 ммоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (435 мг).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.56 мин; МС (ESI положит.): m/z = 267 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 91.

5-Амино-2-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонамид



2-Хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (550 мг, 1.89 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (1.04 г, 3.77 ммоль) растворяли в н-пропаноле (25 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (66.4 мг, 94.3 мкмоль), трифенилфосфин (24.7 мг, 94.3 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (2.4 мл, 2.0 М, 4.7 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

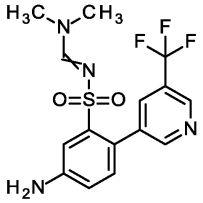
2-[1-Метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-5-нитробензолсульфонамид (660 мг, 1.88 ммоль) растворяли в метаноле (190 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли платину на древесном угле (нагрузка 5%, 375 мг, 1.92 ммоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополни-

тельной очистки на следующей стадии (600 мг).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.86 мин; МС (ESI положит.): m/z = 321 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 92.

5-Амино-N-[(диметиламино)метилиден]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид

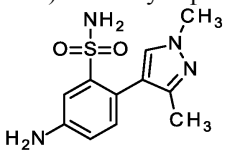


5-Амино-2-бром-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид (300 мг, 980 мкмоль) и [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновую кислоту (374 мг, 1.96 ммоль) растворяли в ДМФА (27 мл) и добавляли трифенилфосфин (12.8 мг, 49.0 мкмоль) и фторид калия (14.2 мг, 245 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (34.5 мг, 49.0 мкмоль) с последующим добавлением водн. раствора фосфата калия (730 мкл, 2.0 М, 1.5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (365 мг).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.91 мин; МС (ESI положит.): m/z = 373 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 93.

5-Амино-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид



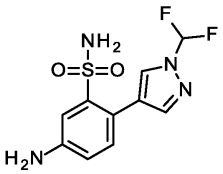
2-Хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (550 мг, 1.89 ммоль) и 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (837 мг, 3.77 ммоль) растворяли в н-пропаноле (25 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (66.4 мг, 94.3 мкмоль), трифенилфосфин (24.7 мг, 94.3 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (2.4 мл, 2.0 М, 4.7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитробензолсульфонамид (560 мг, 1.89 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 205 мг, 1.93 ммоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (500 мг).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.63 мин; МС (ESI положит.): m/z = 267 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 94.

5-Амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид



2-Бром-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (800 мг, 2.3 ммоль) и 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (700 мг, 2.87 ммоль) растворяли в н-пропаноле (15 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (84 мг, 119 мкмоль) и трифенилфосфин (31 мг, 119 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (3.6 мл, 2.0 М, 7.2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Добавляли воду и этилацетат. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (2.16 г, 5.79 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и добавляли платину на древесном угле (нагрузка 5%, 307 мг, 1.57 ммоль). Колбу три раза вакуумировали и наполняли водородом (1 бар). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. В соответствии с СВЭЖХ-МС реакция еще не завершилась, поэтому добавляли такое же количество платины на древесном угле и реак-

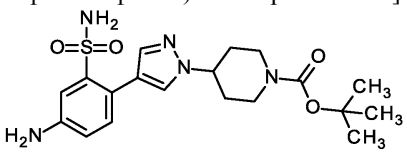
ционную смесь перемешивали в атмосфере в течение дополнительных 16 ч. После этого смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5-Амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид (670 мг, 1.95 ммоль) растворяли в метаноле (25 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (25 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, градиент дихлорметан/этилацетат) и последующей ВЭЖХ очистки ((Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением 53 мг конечного продукта (чистота 99%, выход за 3 стадии 9%). Реакции повторяли и сырой продукт применяли для следующих стадий, используя данное промежуточное соединение.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.58 мин; МС (ESI положит.): m/z = 289 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 95.

трет-Бутил 4-[4-(4-амино-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



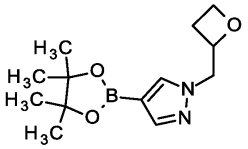
2-Хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (250 мг, 857 мкмоль) и трет-бутия 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (485 мг, 1.29 ммоль) растворяли в н-пропаноле (12 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (30.2 мг, 42.9 мкмоль), трифенилфосфин (11.2 мг, 42.9 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (1.1 мл, 2.0 M, 2.1 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

трет-Бутил 4-[4-(4-нитро-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 886 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (89 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 96.1 мг, 904 мкмоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (380 мг).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.98 мин; МС (ESI положит.): m/z = 422 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 96.

1-(Оксетан-2-илметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

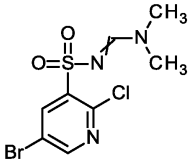


4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (500 мг, 2.58 ммоль) растворяли в ДМФА (20.0 мл) и добавляли 2-(бромметил)оксетан (778 мг, 5.15 ммоль) и карбонат цезия (1.68 г, 5.15 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 100°C в микроволновой печи (0 бар/18 Вт). Суспензию фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Реагент использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (770 мг).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.83 мин; МС (ESI положит.): m/z = 266 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 97.

5-Бром-2-хлор-N-[(диметиламино)метилиден]пиридин-3-сульфонамид

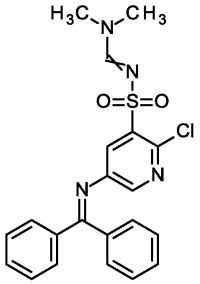


5-Бром-2-хлорпиридин-3-сульфонамид (3.86 г, 14.2 ммоль) и 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (3.8 мл, 28 ммоль) растворяли в ДМФА (40 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли дихлорметан и солевой раствор. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (5.12 г).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.89 мин; МС (ESI положит.): m/z = 326 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 98.

2-Хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-[(дифенилметилиден)амино]пиридин-3-сульфонамид



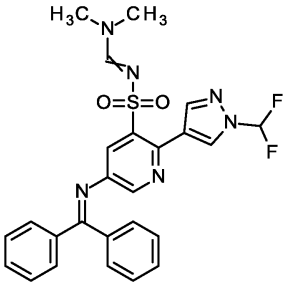
5-Бром-2-хлор-N-[(диметиламино)метилиден]пиридин-3-сульфонамид (5.00 г, 15.3 ммоль), 1,1-дифенилметанимин (3.9 мл, 23 ммоль), XantPhos (886 мг, 1.53 ммоль) и ацетат палладия(II) (172 мг, 765 мкмоль) растворяли в диоксане (150 мл). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли карбонат цезия (15.0 г, 45.9 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли воду и этилацетат. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Половину сырого продукта использовали без дополнительной очистки, а 3 г очищали с помощью хроматографии на силикагеле, покрытом аммиаком (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 1.00 г конечного продукта (чистота 78%, выход 15% в пересчете на общее количество исходного вещества).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 427 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 99.

2-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилиден]-5-[(дифенилметилиден)амино]пиридин-3-сульфонамид

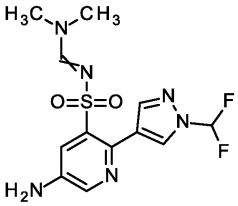


2-Хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-[(дифенилметилиден)амино]пиридин-3-сульфонамид (1.50 г, 3.51 ммоль, сырой) и 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1.71 г, 7.03 ммоль) растворяли в смеси н-пропанол (30 мл)/ДМФА (15 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (371 мг, 527 мкмоль), трифенилфосфин (225 мг, 0.85 ммоль), фторид калия (408 мг, 7.03 ммоль) и водн. раствор фосфата калия (1.8 мл, 2.0 M, 3.5 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч в микроволновой печи (1 бар/30 Вт). Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли воду и этилацетат. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, покрытом аммиаком (Biotage, гексан/этилацетат) (1.54 г, чистота 65%, выход 86%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 509 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 100.

5-Амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилиден]пиридин-3-сульфонамид



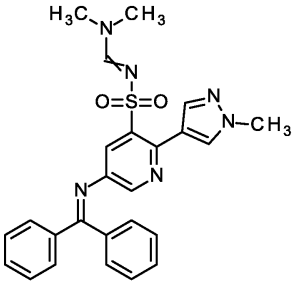
2-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилиден]-5-[(дифенилметилиден)амино]пиридин-3-сульфонамид (1.54 г, 3.03 ммоль) растворяли в диоксане (15 мл) и добавляли водн. HCl (2.0 мл, 3.0 M, 6.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали

без дополнительной очистки на следующей стадии (2.45 г).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.66 мин; МС (ESI положит.): m/z = 345 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 101.

N-[(Диметиламино)метилиден]-5-[(дифенилметилиден)амино]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-сульфонамид

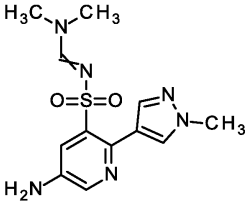


ДМФА сушили над молекулярными ситами и продували аргоном. Затем 2-хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-[(дифенилметилиден)амино]пиридин-3-сульфонамид (350 мг, 820 мкмоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (341 мг, 1.64 ммоль) и фторид калия (143 мг, 2.46 ммоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (15 мл) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (CAS 53199-31-8) (251 мг, 492 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (450 мг).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 473 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 102.

5-Амино-N-[(диметиламино)метилиден]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-сульфонамид

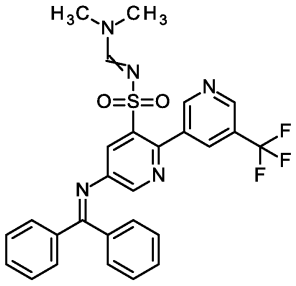


N-[(Диметиламино)метилиден]-5-[(дифенилметилиден)амино]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-сульфонамид (430 мг, 910 мкмоль) растворяли в диоксане (16.0 мл) и добавляли водный раствор HCl (610 мкл, 3.0 M, 1.8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (500 мг).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.52 мин; МС (ESI положит.): m/z = 309 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 103.

N-[(Диметиламино)метилиден]-5-[(дифенилметилиден)амино]-5'-(трифторметил)-2,3'-бипиридин-3-сульфонамид



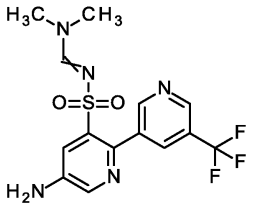
2-Хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-[(дифенилметилиден)амино]пиридин-3-сульфонамид (150 мг, 351 мкмоль) и [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновую кислоту (80.5 мг, 422 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (10 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (12.4 мг, 17.6 мкмоль), трифенилфосфин (4.61 мг, 17.6 мкмоль) и води, раствор карбоната калия (1.1 мл, 1.0 M, 1.1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт распределяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли и водную фазу промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (140 мкл, 1.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнат-

ной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (260 мг).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.33 мин; МС (ESI положит.): m/z = 538 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 104.

5-Амино-N-[(диметиламино)метилиден]-5'-(трифторметил)-2,3'-бипиридин-3-сульфонамид

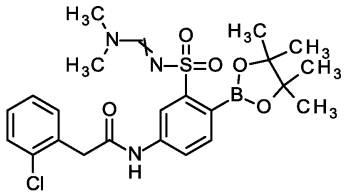


N-[(Диметиламино)метилиден]-5-[(дифенилметилиден)амино]-5'-(трифторметил)-2,3'-бипиридин-3-сульфонамид (230 мг, 428 мкмоль) растворяли в диоксане (20 мл) и добавляли водн. раствор HCl (290 мкл, 3.0 M, 860 мкмоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (250 мг).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.81 мин; МС (ESI положит.): m/z = 374 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 105.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид



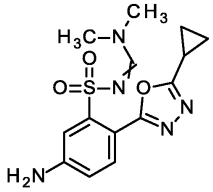
N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 545 мкмоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (346 мг, 1.4 ммоль) и CataXCium A Pre Cat (20.0 мг, 27.2 мкмоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (237 мкл, 1.4 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Раствор как таковой применяли на следующей стадии.

Реакцию выполняли исключительно в этом масштабе несколько раз.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.23 мин; МС (ESI положит.): m/z = 506 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 106.

5-Амино-2-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-[(диметиламино)метилиден]-бензолсульфонамид



2-Бром-4-нитробензойную кислоту (1.50 г, 6.10 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл) и добавляли циклопропанкарбогидразид (671 мг, 6.71 ммоль), HATU (2.78 г, 7.32 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (5.3 мл, 30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт распределяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли и водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (7.9 г).

2-Бром-N'-(циклопропилкарбонил)-4-нитробензогидразид (7.87 г, 24.0 ммоль) растворяли в ДМФА (100 мл) и последовательно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (8.4 мл, 48 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (4.57 г, 24.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли такое же количество реагента и перемешивание продолжали в течение 2 ч. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт растворяли в этилацетате. После промывания водой, водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили на фильтре Ватмана. Сырой продукт очищали на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 1.35 г конечного продукта (чистота 85%, выход за 2 стадии 18%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 310 $[M+H]^+$.

2-(2-Бром-4-нитрофенил)-5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол (1.00 г, 3.22 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (75 мл) и добавляли XantPhos (93.3 мг, 161 мкмоль), комплекс дипалладий-трис-

(дибензилиденацетон)хлороформ (CAS 52522-40-4) (167 мг, 161 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1.1 мл, 6.4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и добавляли раствор фенилметантиола (360 мкл, 3.1 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). Перемешивание продолжали в течение 1 ч при 100°C. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт распределяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли и водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (1.42 г).

2-[2-(Бензилсульфанил)-4-нитрофенил]-5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол (1.42 г, 4.02 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (40 мл) и добавляли N-хлорсукцинимид (1.61 г, 12.1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (1.96 г).

2-(5-Циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-нитробензолсульфонилхлорид (1.96 г, 5.94 ммоль) добавляли к раствору аммиака в 1,4-диоксане (0.5 М, 300 мл) и перемешивание продолжали в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт повторно растворяли в 1,4-диоксане (100 мл) и обрабатывали концентрированным раствором аммиака до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт суспендировали в 1,4-диоксане и суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали и после ВЭЖХ очистки (три раза, Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) получали чистый продукт массой 3.6 г (194%, чистота 43%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.88 мин; МС (ESI положит.): m/z = 311 $[M+H]^+$.

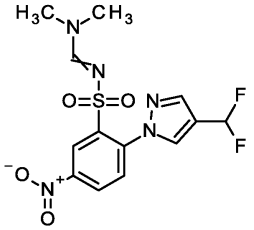
2-(5-Циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-нитробензолсульфонамид (3.60 г, 11.6 ммоль) растворяли в ДМФА (40 мл) и добавляли 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (3.1 мл, 23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Чистое соединение получали после хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) (0.4 г, чистота 99%, выход 9%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.91 мин; МС (ESI положит.): m/z = 366 $[M+H]^+$ 2-(5-Циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (400 мг, 1.09 ммоль) растворяли в ТГФ (200 мл) и добавляли платину на древесном угле (нагрузка 5%, 214 мг, 109 мкмоль). Колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали в течение 4 ч при комнатной температуре. ЖХ-МС указывала на то, что реакция не завершилась. Смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в этаноле (200 мл) и добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 214 мг, 109 мкмоль). Колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. После этого добавляли большее количество катализатора (214 мг, 109 мкмоль) и перемешивание продолжали в течение еще 3 ч. Смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (260 мг, чистота 85%, выход 70%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.71 мин; МС (ESI положит.): m/z = 336 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 107.

2-[4-(Дифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-N-[(диметиламино)метилен]-5-нитробензолсульфонамид



2-Хлор-N-[(диметиламино)метилен]-5-нитробензолсульфонамид (2.02 г, 6.94 ммоль) и 1-(1H-пиразол-4-ил)этанон (1.00 г, 10.4 ммоль) растворяли в ацетонитриле, добавляли порошкообразный карбонат калия (2.88 г, 20.8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем, реакционную смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали смесью дихлорметан/вода. Органическую фазу снова промывали солевым раствором с последующей сушкой над сульфатом натрия и концентрированием в вакууме.

Поскольку защитные группы были частично утеряны, продукт повторно растворяли в ДМФА (6.6 мл) и добавляли 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (0.882 г, 7.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали в вакууме и экстрагировали смесью дихлорметан/вода. Органическую фазу снова промывали солевым раствором с последующей сушкой над сульфатом натрия и концентрированием в вакууме с обеспечением 1.3 г сырого N-[(диметиламино)метилен]-2-(3-формил-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамида.

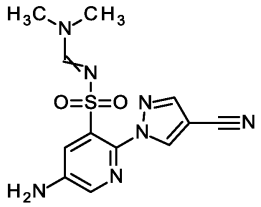
Трифторид бис-(2-метоксиэтил)аминосеры (Deoxo-Fluor®; 3.09 мл 2.7 М раствор в толуоле, 8.34

ммоль) добавляли к сырому продукту из предыдущей стадии (1.03 г, 2.94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 80°C. Для экстрагирования добавляли этилацетат и 2M водный раствор карбоната калия. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью (флэш) колоночной хроматографии на системе Biotage приводила к указанному в заголовке соединению (600 мг, 1.61 ммоль, выход за 3 стадии 24%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.96 мин; МС (ESI положит.): m/z = 374 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 108.

5-Амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-[(диметиламино)метилен]пиридин-3-сульфонамид



2-Хлор-N-[(диметиламино)метилен]-5-[(дифенилметилен)амино]пиридин-3-сульфонамид (480 мг, 1.12 ммоль) растворяли в ДМСО (14 мл). Добавляли 1H-пиразол-4-карбонитрил (209 мг, 2.25 ммоль), йодид калия (187 мг, 1.12 ммоль) и фосфат калия (358 мг, 1.69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После этого реакционную смесь концентрировали в вакууме, экстрагировали смесью дихлорметан/вода и органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия с последующим концентрированием в вакууме.

В связи с частичным снятием защиты, вещество повторно растворяли в ДМФА (2 мл) и перемешивали в течение ночи с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамином (0.4 мл). После этого реакционную смесь концентрировали в вакууме, экстрагировали смесью дихлорметан/вода и органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия с последующим концентрированием в вакууме.

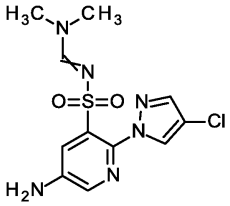
ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.22 мин, МС (ESI положит.): m/z = 484 $[M+H]^+$.

Соединение из предыдущей стадии растворяли в диоксане (2.5 мл) и добавляли 2M раствор HCl в диоксане (1.18 мл, 2.36 ммоль) с последующим перемешиванием в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали смесью этилацетат/вода. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке сырого соединения (110 мг), которое использовали без дополнительной очистки на следующих стадиях.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.58 мин, МС (ESI положит.): m/z = 320 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 109.

5-Амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-[(диметиламино)метилен]пиридин-3-сульфонамид



2-Хлор-N-[(диметиламино)метилен]-5-[(дифенилметилен)амино]пиридин-3-сульфонамид (1.00 г, 2.34 ммоль) растворяли в ДМСО (18 мл). Добавляли 4-хлор-1H-пиразол (480 мг, 4.69 ммоль), йодид калия (389 мг, 2.34 ммоль) и фосфат калия (746 мг, 3.51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После этого реакционную смесь концентрировали в вакууме, экстрагировали смесью дихлорметан/вода и органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия с последующим концентрированием в вакууме.

В связи с частичным снятием защиты, вещество повторно растворяли в ДМФА (2 мл) и перемешивали в течение ночи с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамином (0.5 мл). Перемешивание в течение ночи приводило к образованию осадка, который удаляли путем фильтрования (229 мг, чистый 2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-[(диметиламино)метилен]-5-[(дифенилметилен)амино]пиридин-3-сульфонамид). Фильтрат концентрировали в вакууме, экстрагировали смесью дихлорметан/вода и органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия с последующим концентрированием в вакууме с получением сырого 2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-[(диметиламино)метилен]-5-[(дифенилметилен)амино]пиридин-3-сульфонамида (549 мг).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.31 мин, МС (ESI положит.): m/z = 493 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.80 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.32 (d, 1H).

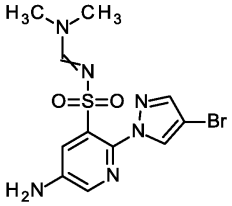
Чистое вещество (229 мг) из предыдущей стадии растворяли в диоксане (2.0 мл) и добавляли 2M раствор HCl в диоксане (1.00 мл, 2.00 ммоль) с последующим перемешиванием в течение ночи. Реакци-

онную смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали смесью этилацетат/вода. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке сырого соединения (200 мг), которое использовали без дополнительной очистки на следующих стадиях.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.71 мин, МС (ESI положит.): m/z = 329 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 110.

5-Амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-[(диметиламино)метилен]пиридин-3-сульфонамид



2-Хлор-N-[(диметиламино)метилен]-5-[(дифенилметилен)амино]пиридин-3-сульфонамид (1.00 г, 2.34 ммоль) растворяли в ДМСО (18 мл). Добавляли 4-бром-1H-пиразол (689 мг, 4.69 ммоль), йодид калия (389 мг, 2.34 ммоль) и фосфат калия (746 мг, 3.51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После этого реакционную смесь концентрировали в вакууме, экстрагировали смесью дихлорметан/вода и органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия с последующим концентрированием в вакууме.

В связи с частичным снятием защиты, вещество повторно растворяли в ДМФА (2 мл) и перемешивали в течение ночи с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамином (0.5 мл). Перемешивание в течение ночи приводило к образованию осадка, который удаляли путем фильтрования (213 мг, чистый 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-[(диметиламино)метилен]-5-[(дифенилметилен)амино]пиридин-3-сульфонамид). Фильтрат концентрировали в вакууме, экстрагировали смесью дихлорметан/вода и органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия с последующим концентрированием в вакууме с получением сырого 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-[(диметиламино)метилен]-5-[(дифенилметилен)амино]пиридин-3-сульфонамида (758 мг).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.32 мин, МС (ESI положит.): m/z = 537/539 $[M+H]^+$.

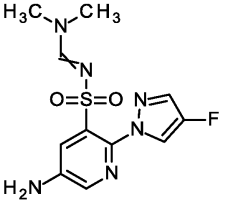
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.79 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.79-7.83 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H).

Чистое вещество (213 мг) из предыдущей стадии растворяли в диоксане (2.0 мл) и добавляли 2M раствор HCl в диоксане (1.00 мл, 2.00 ммоль) с последующим перемешиванием в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали смесью этилацетат/вода. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке сырого соединения (168 мг), которое использовали без дополнительной очистки на следующих стадиях.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.73 мин, МС (ESI положит.): m/z = 373/375 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 111.

5-Амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-сульфонамид



2-Хлор-N-[(диметиламино)метилен]-5-[(дифенилметилен)амино]пиридин-3-сульфонамид (1.00 г, 2.34 ммоль) растворяли в ДМСО (18 мл). Добавляли 4-фтор-1H-пиразол (403 мг, 4.69 ммоль), йодид калия (389 мг, 2.34 ммоль) и фосфат калия (746 мг, 3.51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После этого реакционную смесь концентрировали в вакууме, экстрагировали смесью дихлорметан/вода и органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия с последующим концентрированием в вакууме.

В связи с частичным снятием защиты, вещество повторно растворяли в диметилформамиде (2 мл) и перемешивали в течение ночи с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамином (0.5 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, экстрагировали смесью дихлорметан/вода и органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия с последующим концентрированием в вакууме с получением сырого N-[(диметиламино)метилен]-5-[(дифенилметилен)амино]-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-сульфонамида (723 мг).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.25 мин, МС (ESI положит.): m/z = 477 $[M+H]^+$.

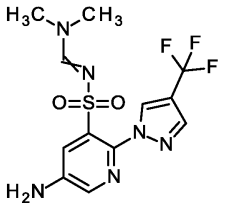
Сырой продукт (723 мг) из предыдущей стадии растворяли в диоксане (4.0 мл) и добавляли 2M раствор HCl в диоксане (3.00 мл, 6.00 ммоль) с последующим перемешиванием в течение ночи. Реакцион-

ную смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали смесью этилацетат/вода. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке сырого соединения (455 мг), которое использовали без дополнительной очистки на следующих стадиях.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.62 мин, МС (ESI положит.): m/z = 313 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 112.

5-Амино-N-[(диметиламино)метилиден]-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-сульфонамид



Реакцию проводили три раза в 1 г масштабе. 2-Хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-[(дифенилметилиден)амино]пиридин-3-сульфонамид (3.00 г, 7.03 ммоль) и 4-(трифторметил)-1H-пиразол (1.43 г, 10.5 ммоль) растворяли в ДМСО (110 мл, 1.6 моль) и добавляли йодид калия (583 мг, 3.51 ммоль) и фосфат калия (2.24 г, 10.5 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 5 ч в микроволновой печи при 100°C. После этого твердое вещество отфильтровывали и к фильтрату добавляли этилацетат и воду. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, этилацетат/гексан) с получением 15.7 г конечного продукта (выход 424%).

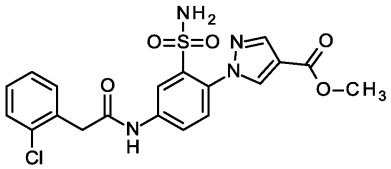
ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.40 мин; МС (ESI положит.): m/z = 472 $[M+H]^+$.

5-[(Дифенилметилиден)амино]-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-сульфонамид (3.50 г, 7.42 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл) и добавляли HCl (4.9 мл, 3.0 M, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт распределяли между этилацетатом и водой. После этого органическую фазу сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в ацетонитриле и воде и лиофилизировали в течение ночи.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.56 мин; МС (ESI положит.): m/z = 307 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 113.

Метил 1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

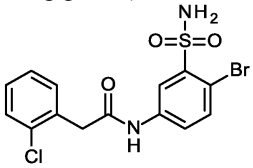


В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.3, GP3.3 и GP4.1,2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (2.04 г, 5.29 ммоль), метил 1H-пиразол-4-карбоксилат (1.00 г, 7.93 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (10.5 г, 6.16 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью кристаллизации из смеси гексан/этилацетат (2/1) (1.10 г, 2.45 ммоль, выход за 4 стадии 46%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.01 мин; МС (ESI положит.): m/z = 449 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 114.

N-(4-Бром-3-сульфамоилфенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид



3-Аминобензолсульфонамид (70.0 г, 406 ммоль) растворяли в диметилформамиде (540 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли раствор N-бромсукцинимида (76.0 г, 427 ммоль) в диметилформамиде (300 мл) в течение 1.5 ч. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч и перемешивание при комнатной температуре продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, экстрагировали этилацетатом (500 мл) и несколько раз промывали водой (250 мл) и солевым раствором (300 мл). Водные фазы повторно два раза экстрагировали этилацетатом и все органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 141 г сырого 5-амино-2-бромбензолсульфонамида.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.56 мин; МС (ESI положит.): m/z = 251/253 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 5.71 (s, 2H), 6.60 (dd, 1H), 7.25-7.24 (br s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.34 (d, 1H).

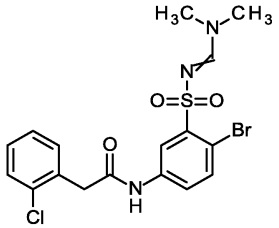
Часть сырого 5-амино-2-бромбензолсульфонамида из предыдущей стадии (54.3 г) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (38.8 г, 0.23 ммоль) суспендировали в диметилформамиде (1000 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (83.9 г, 0.65 ммоль) и гексафторфосфат 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксида (HATU, 90.5 г, 0.24 ммоль), поддерживая при этом температуру ниже 10°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, экстрагировали этилацетатом (1250 мл), промывали 1M раствором гидроксида натрия (500 мл) и два раза водой (500 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Этот сырой продукт (66 г) суспендировали в дихлорметане (350 мл) и взбалтывали в ультразвуковой бане, в результате чего выпадал белый осадок указанного в заголовке соединения, который отфильтровывали и сушили в сушильном шкафу (25.0 г, 61.9 ммоль, выход за 2 стадии 40%, чистота 96%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.00 мин; МС (ESI положит.): m/z = 403/405 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.86 (s, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.70-7.78 (m, 2H), 8.34-8.38 (m, 1H), 10.65 (s, 1H).

Промежуточное соединение 115.

N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид



N-(4-Бром-3-сульфамоилфенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (25.0 г, 61.9 ммоль) растворяли в диметилформамиде (320 мл) и добавляли 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (14.6 г, 119 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч с последующим выполнением концентрирования в вакууме и экстрагирования этилацетатом (80 мл). При этих условиях указанное в заголовке соединение переходило в раствор и перекристаллизовывалось при охлаждении льдом. Этот осадок отфильтровывали и промывали небольшим количеством этилацетата с получением указанного в заголовке чистого соединения (25.8 г, 56.2 ммоль, чистота 97%, выход 91%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 458/460 $[M+H]^+$.

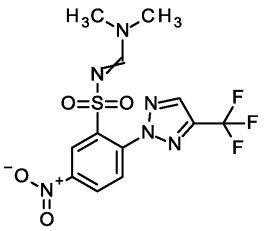
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.93 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.63 (s, 1H).

Промежуточное соединение 116 и промежуточное соединение 117.

Трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (409 мг, 0.45 ммоль) и 2-ди-трет-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (тетраметил ди-tBuXPhos, 215 мг, 0.45 ммоль) растворяли в толуоле (12 мл) и колбу три раза вакуумировали и наполняли аргоном. Смесь нагревали до 120°C (что приводило к коричневатому окрашиванию) и добавляли 2-бром-N-[(диметиламино)метилен]-5-нитробензолсульфонамид (3.00 г, 8.92 ммоль) и 4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол (2.08 г, 15.2 ммоль) с последующим добавлением фосфата калия (3.79 г, 17.9 ммоль) и перемешиванием при 20°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Для того чтобы повторно защитить целевое соединение, сырой продукт повторно растворяли в диметилформамиде (9 мл) и добавляли 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и экстрагировали смесью дихлорметан/вода. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Хроматография на системе Biotage Isolera позволила очистить и разделить два указанных в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 116.

N-[(Диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]бензолсульфонамид



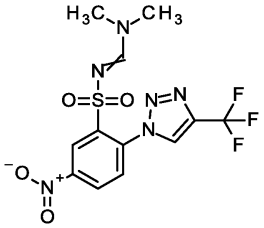
193 мг, 0.492 ммоль, выход 6%, чистота 90%.

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.06 мин; МС (ESI положит.): m/z = 393 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.87 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.87 (s, 1H).

Промежуточное соединение 117.

N-[(Диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]бензолсульфонамид



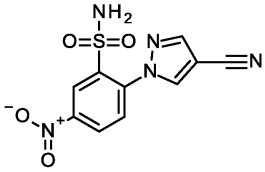
180 мг, 0.459 ммоль, выход 5%, чистота 90%.

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 393 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.80 (d, 3H), 3.08 (s, 3H), 7.88 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.35 (d, 1H).

Промежуточное соединение 118.

2-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензол сульфонамид



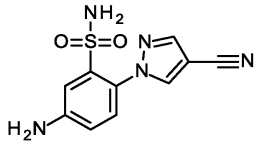
2-Хлор-5-нитробензолсульфонамид (250 мг, 1.06 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) с последующим добавлением 1H-пиразол-4-карбонитрила (148 мг, 1.59 ммоль) и тонкоизмельченного карбоната калия (438 мг, 3.17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли дихлорметан и воду и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) приводила к получению указанного в заголовке соединения (128 мг, 0.436 ммоль, выход 41%, чистота 70%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 0.78 мин; МС (ESI положит.): m/z = 294 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 7.94 (br d, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.04 (d, 1H).

Промежуточное соединение 119.

5-Амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид



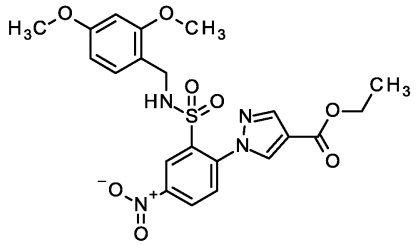
2-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамид (128 мг, 0.44 ммоль) растворяли в метаноле (17 мл) и диоксане (3 мл). Колбу вакуумировали и продували азотом с последующим добавлением палладия на угле (13 мг, нагрузка 10%). Колбу снова вакуумировали и тотчас же продували водородом с последующим перемешиванием в атмосфере водорода в течение 5 ч при комнатной температуре. Водород удаляли, катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Продукт повторно растворяли в дихлорметане и снова концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (81 мг, 0.308 ммоль, выход 70%, чистота 79%).

ЖХ-МС (метод В): Rt = 0.46 мин; МС (ESI положит.): m/z = 264 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 6.06 (s, 2H), 6.77 (dd, 1H), 7.17-7.23 (m, 4H), 8.23 (d, 1H), 8.71 (d, 1H).

Промежуточное соединение 120.

Этил 1-{2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-нитрофенил}-1H-пиразол-4-карбоксилат

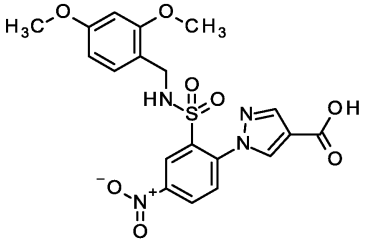


К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (5 г, 12.9 ммоль) в ацетонитриле (250 мл) добавляли этил 1H-пиразол-4-карбоксилат (2.72 г, 19.4 ммоль, CAS-RN 37622-90-5) и порошкообразный карбонат калия (5.36 г, 38.8 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 19 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (7.8 г, выход 98%, чистота 80%). ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.27 мин; МС (ESI положит.): m/z = 491 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 6.17 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.84 (s, 1H).

Промежуточное соединение 121.

1-{2-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-нитрофенил}-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



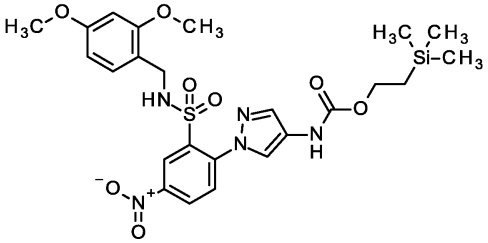
К раствору этил 1-{2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-нитрофенил}-1H-пиразол-4-карбоксилата (7.8 г, 12.9 ммоль, чистота 80%) в тетрагидрофуране (129 мл) добавляли раствор гидроксида лития (1.55 г, 64.6 ммоль) в воде (11.6 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали и сырой продукт суспендировали в воде (15 мл), и подкисляли до pH 5, используя водн. раствор HCl (55 мл, 1.0 M). Взвесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Осадок сушили при 50°C в вакууме (5.7 г, выход 91%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 463 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.50 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.14 (d, 2H), 6.16 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.12 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 12.82 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 122.

2-(Триметилсилил)этил (1-{2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-нитрофенил}-1H-пиразол-4-ил)карбамат



К раствору 1-{2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-нитрофенил}-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (5.7 г, 11.7 ммоль, чистота 95%) и триэтиламина (2.45 мл, 17.6 ммоль) в диоксане (59 мл) добавляли дифенил фосфоразидат (6.45 г, 23.4 ммоль), и раствор нагревали при 50°C в течение 75 мин. Затем добавляли 2-(триметилсилил)этанол (8.39 мл, 58.5 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и солевым раствором. Органическую фазу сушили с использованием фильтра Ватмана и упаривали в вакууме. Очистка с помощью флэш-хроматографии приводила к получению указанного в заголовке соединение (6.5 г, выход 86%, чистота 89%).

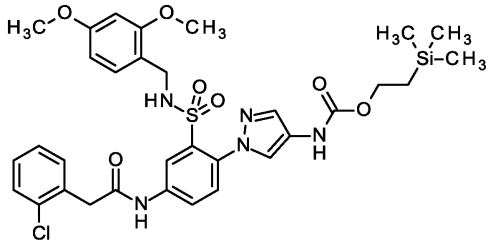
ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.46 мин; МС (ESI положит.): m/z = 578 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 0.07 (s, 9H), 1.03 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.18 (d, 2H), 4.21 (m, 2H), 6.14 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.20 (d,

1H), 8.21 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 9.74 (s, 1H).

Промежуточное соединение 123.

2-(Триметилсилил)этил [1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-фенил)-1H-пиразол-4-ил]карбамат



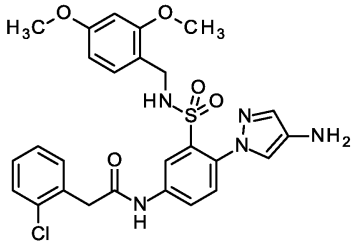
Дигидрат хлорида олова(II) (11.1 г, 50.3 ммоль) добавляли к раствору 2-(триметилсилил)этил (1-{2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-нитрофенил}-1H-пиразол-4-ил)карбамата (6.5 г, чистота 89%, 10.1 ммоль) в диоксане (129 мл) с последующим перемешиванием в течение 4 ч при 70°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь нейтрализовали 5% водным раствором гидроксида натрия, и затем три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 5.5 г сырого 2-(триметилсилил)этил (1-{4-амино-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-1H-пиразол-4-ил)карбамата, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (5.5 г) растворяли в ДМФА (154 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (2.74 г, 16.1 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (5.6 мл, 32.1 ммоль) и HATU (6.11 г, 16.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (10.55 г, чистота 50%, выход за 2 стадии 75%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.49 мин; МС (ESI положит.): m/z = 700 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 124.

N-{4-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид



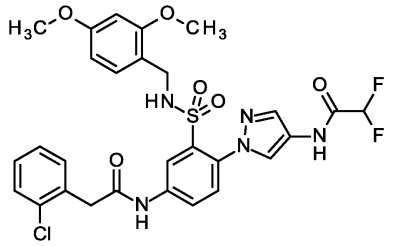
К раствору 2-(триметилсилил)этил [1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил)-1H-пиразол-4-ил]карбамата (10.55 г, 7.53 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (15.1 мл, 15.1 ммоль), и смесь нагревали в течение 2.5 ч при 50°C. Добавляли дополнительное количество 1 М раствора фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (3.77 мл, 3.77 ммоль), и нагревание до 50°C продолжали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (2.9 г, выход 55%, чистота 80%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.18 мин; МС (ESI положит.): m/z = 556 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.56 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.95 (d, 2H), 4.13 (s, 2H), 6.30 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

Промежуточное соединение 125.

N-[1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил)-1H-пиразол-4-ил]-2,2-дифторацетамид

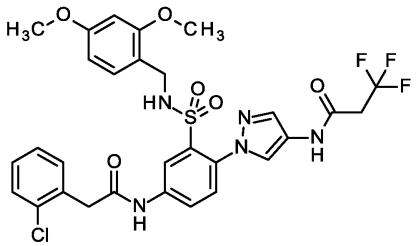


N-{4-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид (200 мг, 360 мкмоль) растворяли в ДМФА (6.9 мл), и добавляли дифторуксусную кислоту (45.4 мкл, 719 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (251 мкл, 1.44 ммоль) и HATU (274 мг, 719 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке сырого соединения (251 мг), которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.24 мин; МС (ESI положит.): m/z = 634 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 126.

N-[1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,3,3-трифторпропанамид

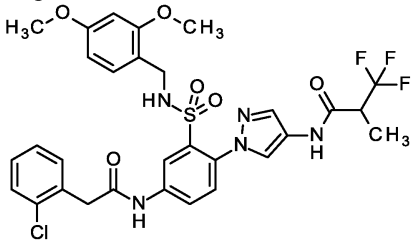


Смесь N-{4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамида (200 мг, 288 мкмоль, чистота 80%), N,N-диизопропилэтиламина (150 мкл, 863 мкмоль), и 3,3,3-трифторпропаноилхлорида (35.6 мкл, 345 мкмоль) в ТГФ (400 мкл) энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 7 дней. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали дихлорметаном. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке сырого соединения (285 мг), которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.27 мин; МС (ESI положит.): m/z = 666 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 127.

(±)-N-[1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропанамид

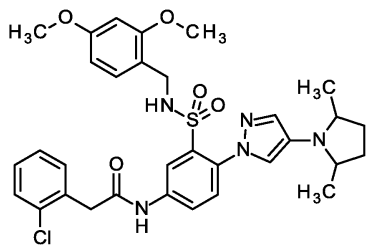


Смесь N-{4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамида (216 мг, 350 мкмоль, чистота 90%), N,N-диизопропилэтиламина (305 мкл, 1.75 ммоль) и (±)-3,3,3-трифтор-2-метилпропаноилхлорида (112 мг, 700 мкмоль) объединяли при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали дихлорметаном. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке сырого соединения (327 мг), которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.31 мин; МС (ESI положит.): m/z = 680 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 128.

2-(2-Хлорфенил)-N-(3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-{4-(2,5-диметилпирролидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил}фенил)ацетамид (смесь стереоизомеров)

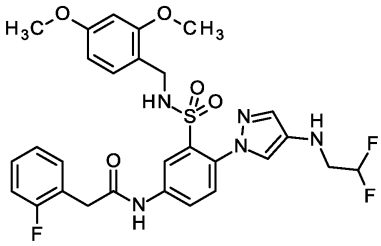


К раствору N-{4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамида (400 мг, 575 мкмоль, чистота 80%) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 2,5-дибромгексан (107 мкл, 691 мкмоль, CAS-RN 24774-58-1) и порошкообразный карбонат калия (191 мг, 1.38 ммоль), и смесь перемешивали в течение 6 дней при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке сырому соединению (531 мг) в виде смеси стереоизомеров, которую использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.29 мин и 1.36 мин; МС (ESI положит.): m/z = 638 $[M+H]^+$ каждый.

Промежуточное соединение 129.

N-(4-{4-[(2,2-Дифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил)-2-(2-фторфенил)ацетамид



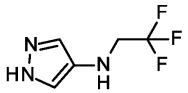
Дигидрат хлорида олова(II) (621 мг, 2.75 ммоль) добавляли к раствору 2-{4-[(2,2-дифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (274 мг, 551 мкмоль) в диоксане (7.1 мл) и перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 114 мг сырого 5-амино-2-{4-[(2,2-дифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (230 мг) растворяли в ДМФА (10 мл) с последующим добавлением (2-фторфенил)уксусной кислоты (114 мг, 738 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (343 мкл, 1.97 ммоль) и HATU (281 мг, 738 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (426 мг, чистота 60%, выход за 2 стадии 77%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.25 мин; МС (ESI положит.): m/z = 604 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 130.

N-(2,2,2-Трифторэтил)-1H-пиразол-4-амин



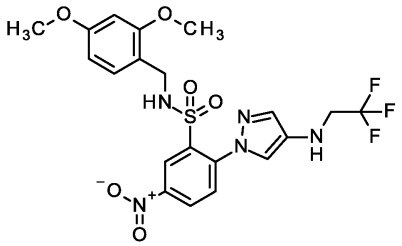
К раствору 1H-пиразол-4-амина (300 мг, чистота 95%, 3.43 ммоль) в ацетонитриле (17 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (741 мкл, 5.1 ммоль, CAS-RN 6226-25-1), порошкообразный карбонат калия (1.06 г, 7.65 ммоль) и триэтиламин (720 мкл, 5.1 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Для выделения продукта реакции реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали этилацетатом. Концентрирование фильтрата в вакууме с последующей флэш-хроматографией приводило к указанному в заголовке соединению (435 мг, выход 73%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.61 мин; МС (ESI положит.): m/z = 166 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.62 (qd, 2H), 5.06 (t, 1H), 7.13 (s, 2H), 12.12 (s, 1H).

Промежуточное соединение 131.

N-(2,4-Диметоксибензил)-5-нитро-2-{4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}бензолсульфонамид



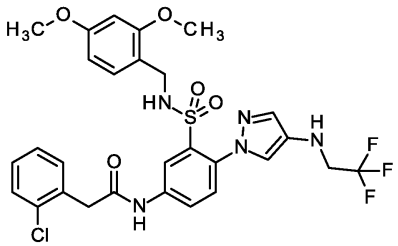
К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (371 мг, 911 мкмоль) в ацетонитриле (9.6 мл) добавляли N-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-амин (430 мг, 1.82 ммоль) и порошкообразный карбонат калия (377 мг, 2.73 ммоль) и реакционную смесь облучали в течение 12 ч при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (345 мг, выход 55%, чистота 75%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.28 мин; МС (ESI положит.): m/z = 516 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.38 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.81 (qd, 2H), 4.16 (d, 2H), 5,80 (t, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.38 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 132.

2-(2-Хлорфенил)-N-(3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-{4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}фенил)ацетамид



Дигидрат хлорида олова(II) (558 мг, 2.47 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитро-2-{4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}бензолсульфонамида (340 мг, 495 мкмоль, чистота 75%) в диоксане (6.3 мл) и перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 320 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-{4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

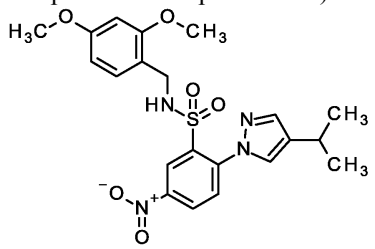
Сырой продукт из предыдущей стадии (315 мг) растворяли в ДМФА (8.2 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (116 мг, 681 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (316 мкл, 1.82 ммоль) и HATU (259 мг, 681 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом.

Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (528 мг, чистота 55%, выход за 2 стадии 92%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.33 мин; МС (ESI положит.): m/z = 638 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 133.

N-(2,4-Диметоксибензил)-2-(4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамид



К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (1.0 г, 2.59 ммоль) в ацетонитриле (13 мл) добавляли гидрохлорид 4-изопропил-1H-пиразола (568 мг, 3.88 ммоль, CAS-RN 1390654-61-1) и порошкообразный карбонат калия (1.43 г, 10.3 ммоль). Смесь облучали в течение ночи при 120°C и еще одну ночь при 130°C в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (646 мг, выход 49%, чистота 90%).

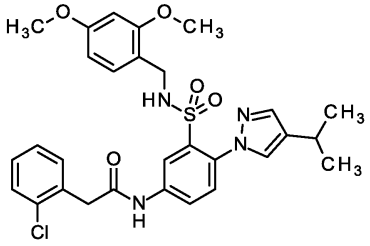
ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.37 мин; МС (ESI положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 2.89 (sept, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.16 (d,

2H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 134.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)фенил}ацетамид



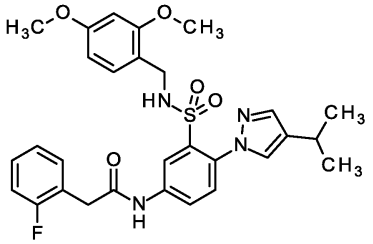
Дигидрат хлорида олова(II) (1.42 г, 6.29 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамида (644 мг, 1.26 ммоль, чистота 90%) в диоксане (16 мл) и перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 443 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (220 мг) растворяли в ДМФА (5 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (124 мг, 728 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (338 мкл, 1.94 ммоль) и HATU (277 мг, 728 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (410 мг, чистота 65%, выход за 2 стадии 73%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.43 мин; МС (ESI положит.): m/z = 583 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 135.

N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-(4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид

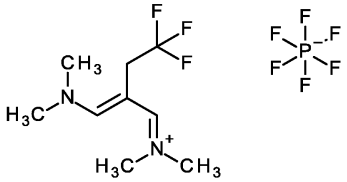


Сырой 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (220 мг) растворяли в ДМФА (5 мл) с последующим добавлением (2-фторфенил)уксусной кислоты (112 мг, 728 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (338 мкл, 1.94 ммоль) и HATU (277 мг, 728 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (407 мг, чистота 65%, выход за 2 стадии 74%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.40 мин; МС (ESI положит.): m/z = 567 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 136.

Гексафторфосфат 2-[(диметиламино)метилен]-4,4,4-трифтор-N,N-диметилбутан-1-иминия



К раствору 4,4,4-трифторбутановой кислоты (5.0 г, 35.2 ммоль, CAS-RN 406-93-9) в ДМФА (17.5 мл) при 50°C по каплям добавляли фосфорилхлорид (3.28 мл, 35.2 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при 70°C, раствор охлаждали до комнатной температуры. Эту реакционную смесь и 5 н. NaOH (12.7 мл, 63.3 ммоль) одновременно добавляли в течение 30 мин к смеси 55% гексафторфосфорной ки-

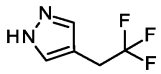
слоты (6.1 мл, 38.0 моль) и 5 н. NaOH (14.1 мл) в воде (46 мл), поддерживая температуру <10°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и фильтровали. Желтое твердое вещество промывали водой, затем сушили в вакууме при <40°C с получением указанного в заголовке соединения (545 мг, выход 4%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.56 мин; МС (ESI положит.): m/z = 209 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.30 (s, 12H), 3.62 (q, 2H), 7.72 (s, 2H).

Промежуточное соединение 137.

4-(2,2,2-Трифторэтил)-1H-пиразол



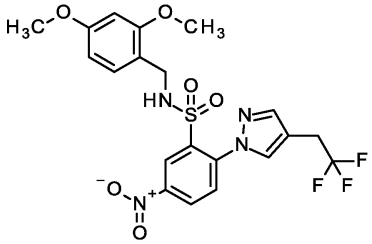
Моногидрат гидразина (82 мг, 1.69 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору гексафторфосфата 2-[(диметиламино)метилен]-4,4,4-трифтор-N,N-диметилбутан-1-иминия (543 мг, 1.53 ммоль) в метаноле (7.5 мл). Полученный в результате раствор нагревали с обратным холодильником в течение 90 мин, и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли концентрированную соляную кислоту (378 мкл) и нагревание с обратным холодильником продолжали в течение 2 ч. Растворитель упаривали в вакууме и остаток вносили в воду, и pH доводили до 10 с помощью 2M NaOH (3 мл]. Продукт экстрагировали дихлорметаном. Объединенные экстракты сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (226 мг, выход 88%, чистота 90%), которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.71 мин; МС (ESI положит.): m/z = 151 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.48 (q, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 12.85 (s, 1H).

Промежуточное соединение 138.

N-(2,4-Диметоксибензил)-5-нитро-2-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид

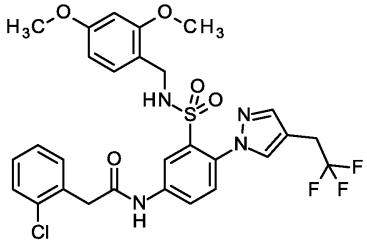


К раствору 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (417 мг, 1.08 ммоль) в ацетонитриле (17 мл) добавляли 4-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол (270 мг, 1.62 ммоль, чистота 90%) и порошкообразный карбонат калия (447 мг, 3.24 ммоль). Смесь облучали в течение 195 мин при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с использованием фильтра Ватмана. Концентрирование при пониженном давлении приводило к указанному в заголовке соединению, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (185 мг, выход 29%, чистота 85%). ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.33 мин; МС (ESI положит.): m/z = 501 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.46 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.65 (q, 1H), 4.16 (d, 2H), 6.14 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 139.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



Дигидрат хлорида олова(II) (344 мг, 1.53 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитро-2-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамида (180 мг, 306 мкмоль, чистота 85%) в диоксане (3.9 мл) и перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, промывали солевым раствором, сушили с использованием фильтра Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 196 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

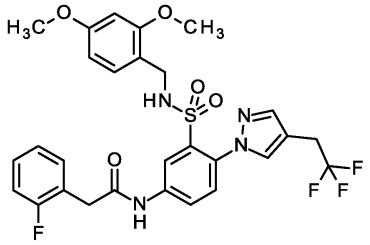
Сырой продукт из предыдущей стадии (145 мг) растворяли в ДМФА (6 мл) с последующим добав-

лением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (63 мг, 371 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (215 мкл, 1.24 ммоль) и HATU (141 мг, 371 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (220 мг, чистота 85%, выход за 2 стадии 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.37 мин; МС (ESI положит.): m/z = 623 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 140.

N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид

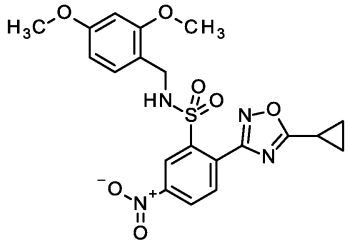


Сырой 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (89 мг) растворяли в ДМФА (4 мл) с последующим добавлением (2-фторфенил)уксусной кислоты (117 мг, 760 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (165 мкл, 950 мкмоль) и HATU (217 мг, 570 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (136 мг, чистота 85%, выход за 2 стадии 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.36 мин; МС (ESI положит.): m/z = 607 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 141.

2-(5-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид



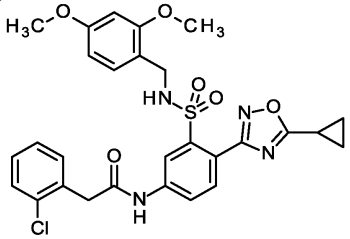
2-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-N'-гидрокси-4-нитробензолкарбоксимидамид (84 мг, 205 мкмоль) перемешивали с ангидридом циклопропанкарбоновой кислоты (51 мкл, 450 мкмоль) в толуоле (4.2 мл) с обратным холодильником в течение ночи. Добавляли другую порцию ангидрида циклопропанкарбоновой кислоты (27 мкл, 225 мкмоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь вносили в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (60 мг, выход 48%, чистота 75%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.32 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 459 $(M-H)^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.19 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.07 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 142.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}ацетамид



Дигидрат хлорида олова(II) (252 мг, 1.12 ммоль) добавляли к раствору 2-(5-циклопропил-1,2,4-

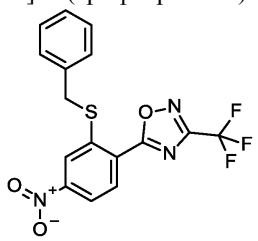
оксадиазол-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (103 мг, 224 мкмоль) в диоксане (2.9 мл) с последующим перемешиванием в течение 4 ч при 70°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли этилацетат и смесь экстрагировали солевым раствором. Органическую фазу фильтровали через целит, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 118 мг сырого 5-амино-2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (118 мг) растворяли в ДМФА (4.4 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (76.4 мг, 448 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (156 мкл, 896 мкмоль) и HATU (170 мг, 448 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Затем органическую фазу промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (135 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.35 мин; МС (ESI положит.): m/z = 583 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 143.

5-[2-(Бензилсульфанил)-4-нитрофенил]-3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол



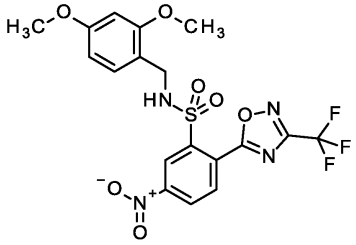
К суспензии 2-(бензилсульфанил)-4-нитробензойной кислоты (715 мг, 2.35 ммоль, чистота 95%) в толуоле (7.4 мл) добавляли тионилхлорид (343 мкл, 4.70 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 210 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток перегоняли совместно с толуолом и затем растворяли в ТГФ (10 мл). Добавляли 2,2,2-трифтор-N-гидроксиэтанимидамид (341 мг, 2.53 ммоль, CAS-RN 4314-35-6) и N,N-диизопропилэтиламин (1.20 мл, 6.90 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (640 мг, выход 69%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.51 мин; МС (ESI положит.): m/z = 382 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 4.57 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.16 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.38 (d, 1H).

Промежуточное соединение 144.

N-(2,4-Диметоксибензил)-5-нитро-2-[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бензолсульфонамид



5-[2-(Бензилсульфанил)-4-нитрофенил]-3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол (636 мг, 1.58 ммоль, чистота 95%) перемешивали с N-хлорсукцинимидом (952 мг, 7.13 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 565 мг сырого 5-нитро-2-[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензолсульфонилхлорида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

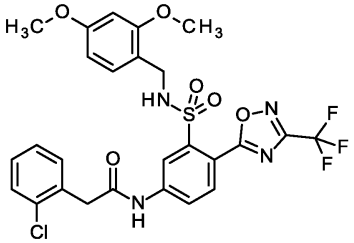
Сырой продукт из предыдущей стадии (565 мг) растворяли в дихлорметане (8 мл) с последующим добавлением гидрокарбоната натрия (531 мг, 6.32 ммоль), и медленным добавлением 1-(2,4-диметоксифенил)метанамина (291 мкл, 1.74 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (153 мг, выход 16%, чистота 80%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.36 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 487 $(M-H)^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.57 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.06 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.56 (t, 1H).

Промежуточное соединение 145.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]фенил}ацетамид



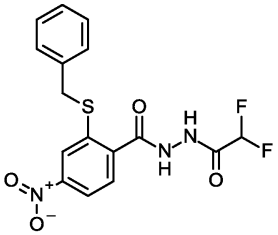
Дигидрат хлорида олова(II) (425 мг, 1.88 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитро-2-[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бензолсульфонамида (230 мг, чистота 80%, 377 мкмоль) в диоксане (4.8 мл) с последующим перемешиванием в течение 5 ч при 70°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 217 мг сырого 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (216 мг) растворяли в ДМФА (8 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (129 мг, 754 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (263 мкл, 1.51 ммоль) и HATU (287 мг, 754 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (355 мг, чистота 65%, выход за 2 стадии 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.43 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 609 $(M-H)^-$.

Промежуточное соединение 146.

2-(Бензилсульфанил)-N'-(дифторацетил)-4-нитробензогидразид



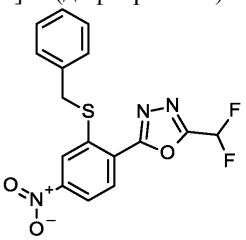
К взвеси 2-(бензилсульфанил)-4-нитробензогидразида (2.64 г, чистота 95%, 8.27 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1.73 мл, 9.92 ммоль) и ангидрид дифторуксусной кислоты (1.13 мл, 9.10 ммоль) при -50°C. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в водный раствор гидроксида натрия (5%). Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое применяли без очистки (3.57 г, выход 91%, чистота 80%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 380 $(M-H)^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 4.32 (s, 2H), 5.97 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H).

Промежуточное соединение 147.

2-[2-(Бензилсульфанил)-4-нитрофенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол



Раствор 2-(бензилсульфанил)-N'-(дифторацетил)-4-нитробензогидразида (3.57 г, чистота 80%, 7.49 ммоль) и 3,3,3-триэтил-1-(метоксикарбонил)диазатиан-3-ий-1-ид 2,2-диоксида (7.38 г, 31.0 ммоль) в тетрагидрофуране (90 мл) облучали в течение 30 мин при 150°C в микроволновой печи. К реакционной сме-

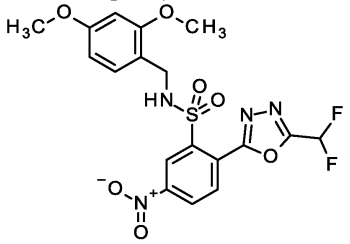
си добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (2.18 г, выход 76%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.33 мин; МС (ESI положит.): m/z = 364 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 4.54 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.59 (t, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (d, 1H).

Промежуточное соединение 148.

2-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид



2-[2-(Бензилсульфанил)-4-нитрофенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (1.23 г, чистота 95%, 2.93 ммоль) перемешивали с N-хлорсукцинимидом (1.76 г, 13.2 ммоль) в уксусной кислоте (29 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 3 г сырого 2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-нитробензолсульфонилхлорида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

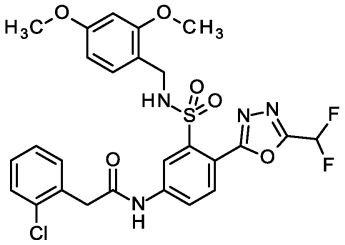
Сырой продукт из предыдущей стадии (3 г) растворяли в дихлорметане (13.5 мл) с последующим добавлением гидрокарбоната натрия (983 мг, 17.7 ммоль), и медленным добавлением 1-(2,4-диметоксифенил)метанамина (484 мкл, 3.22 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C и в течение 22 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (242 мг, выход 16%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 488 $(M+H+NH_3)^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.53 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.09 (d, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 149.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}ацетамид



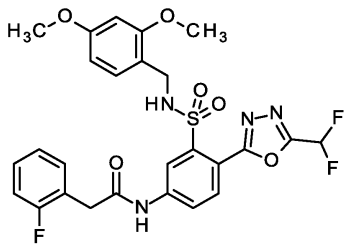
Дигидрат хлорида олова(II) (1.12 г, 4.95 ммоль) добавляли к раствору 2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (466 мг, 990 мкмоль) в диоксане (12.7 мл) с последующим перемешиванием в течение 4.5 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 489 мг сырого 5-амино-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки.

Сырой продукт из предыдущей стадии (218 мг) растворяли в ДМФА (5.1 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (127 мг, 742 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (345 мкл, 1.98 ммоль) и HATU (282 мг, 742 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 23 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (499 мг, чистота 60%, выход за 2 стадии 23%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.83 мин; МС (ESI положит.): m/z = 593 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 150.

N-{4-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид

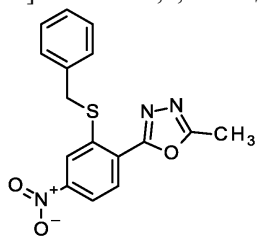


Сырой 5-амино-2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (218 мг) растворяли в ДМФА (5 мл) с последующим добавлением (2-фторфенил)уксусной кислоты (92 мг, 594 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (207 мкл, 1.19 ммоль) и HATU (226 мг, 594 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (466 мг, чистота 37%, выход за 2 стадии 60%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.80 мин; МС (ESI положит.): m/z = 577 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 151.

5-[2-(Бензилсульфанил)-4-нитрофенил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол



К суспензии 2-(бензилсульфанил)-4-нитробензойной кислоты (1.94 г, 6.69 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли тионилхлорид (3.42 мл, 46.8 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 150 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток перегоняли совместно с толуолом и затем растворяли в ТГФ (77 мл). Этот раствор добавляли по каплям в течение 30 мин к раствору ацетогидразида (991 мг, 13.4 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1.28 мл, 7.36 ммоль) в ТГФ (11 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре и с обратным холодильником в течение 75 мин. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением 2.44 г сырого N'-ацетил-2-(бензилсульфанил)-4-нитробензогидразида.

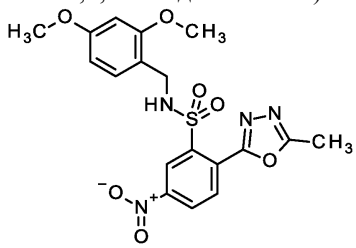
Раствор сырого гидразида (2.43 г) и 3,3,3-триэтил-1-(метоксикарбонил)диазатиан-3-ий-1-ид 2,2-диоксида (7.55 г, 31.7 ммоль) в тетрагидрофуране (75 мл) облучали в течение 30 мин при 150°C в микроволновой печи. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (2.08 г, выход 86%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.25 мин; МС (ESI положит.): m/z = 328 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.61 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H).

Промежуточное соединение 152.

N-(2,4-Диметоксибензил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-нитробензолсульфонамид



2-[2-(Бензилсульфанил)-4-нитрофенил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол (1.81 г, 5.51 ммоль) перемешивали с N-хлорсукцинимидом (3.32 г, 24.8 ммоль) в уксусной кислоте (55 мл) при комнатной температуре в течение 210 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 7.34 г сырого 2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-нитробензолсульфонилхлорида, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой продукт из предыдущей стадии (7.34 г) растворяли в дихлорметане (61 мл) с последующим добавлением гидрокарбоната натрия (1.85 г, 22.1 ммоль), и медленным добавлением 1-(2,4-

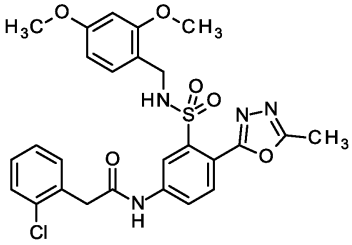
диметоксифенил)метанамина (911 мкл, 6.07 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (462 мг, выход 17%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 435 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.65 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.14 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.24 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 153.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил}ацетамид



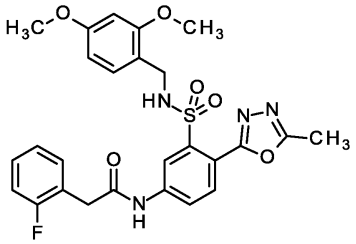
Дигидрат хлорида олова(II) (1.07 г, 4.75 ммоль) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-нитробензолсульфонамида (459 мг, 951 мкмоль, чистота 90%) в диоксане (12.1 мл) с последующим перемешиванием в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через целит, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением 459 мг сырого 5-амино-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамида, который использовали без дополнительной очистки.

Сырой продукт из предыдущей стадии (127 мг) растворяли в ДМФА (3.2 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (80.1 мг, 470 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (218 мкл, 1.25 ммоль) и HATU (179 мг, 470 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (260 мг, чистота 60%, выход за 2 стадии 88%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.23 мин; МС (ESI положит.): m/z = 557 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 154.

N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид

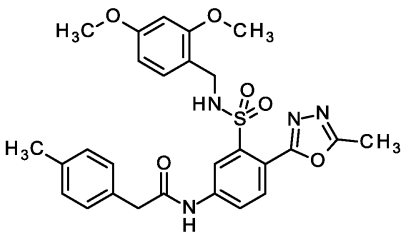


Сырой 5-амино-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (229 мг) растворяли в ДМФА (5 мл) с последующим добавлением (2-фторфенил)уксусной кислоты (147 мг, 951 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (331 мкл, 1.90 ммоль) и HATU (362 мг, 951 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (427 мг, чистота 60%, выход за 2 стадии 88%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.17 мин; МС (ESI положит.): m/z = 541 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 155.

N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил}-2-(4-метилфенил)ацетамид

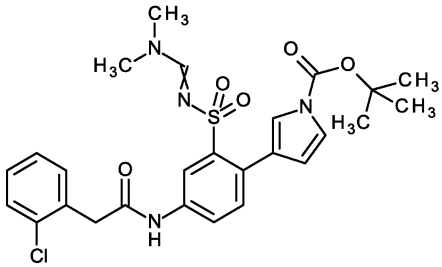


Сырой 5-амино-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (229 мг) растворяли в ДМФА (5 мл) с последующим добавлением (4-метилфенил)уксусной кислоты (143 мг, 952 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (332 мкл, 1.90 ммоль) и HATU (362 мг, 952 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Затем все органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (351 мг, чистота 72%, выход за 2 стадии 88%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.25 мин; МС (ESI положит.): m/z = 537 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 156.

трет-Бутил 3-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)-1H-пиррол-1-карбоксилат



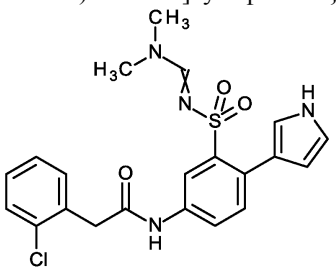
N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (500 мг, 1.09 ммоль), трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиррол-1-карбоксилат (479 мг, 1.64 ммоль) и фторид калия (139 мг, 2.4 ммоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (11 мл) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (CAS 53199-31-8) (28 мг, 54 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 3 ч при 100°C. Насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия добавляли к реакционной смеси, и ее экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (470 мг, выход 75%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.30 мин; МС (ESI положит.): m/z = 545 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.57 (s, 9H), 2.74 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 6.41 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

Промежуточное соединение 157.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-4-(1H-пиррол-3-ил)фенил]ацетамид



трет-Бутил 3-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)-1H-пиррол-1-карбоксилат (350 мг, 610 мкмоль, чистота 95%) растворяли в дихлорметане (6 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.18 мл, 15.3 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 18%, чистота 80%).

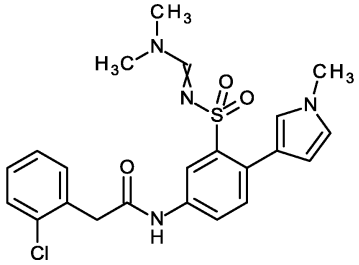
ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.01 мин; МС (ESI положит.): m/z = 445 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.66 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 6.16 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.49 (s,

1H), 10.91 (s, 1H).

Промежуточное соединение 158.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-4-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)фенил]ацетамид



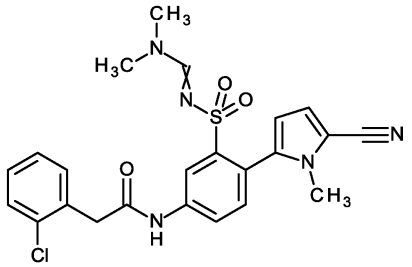
N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (200 мг, 436 мкмоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиррол (181 мг, 872 мкмоль, CAS-RN 953040-54-5) и фторид калия (76 мг, 1.3 ммоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (4.4 мл) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (11 мг, 22 мкмоль, CAS-RN 53199-31-8). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 100°C. Насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия добавляли к реакционной смеси, и ее экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (107 мг, выход 51%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.67 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 6.09 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.49 (s, 1H).

Промежуточное соединение 159.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-циано-1-метил-1H-пиррол-2-ил)-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил]ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 545 мкмоль), (5-циано-1-метил-1H-пиррол-2-ил)бороновую кислоту (163 мг, 1.09 ммоль, CAS-RN 860617-71-6) и фторид калия (95 мг, 1.64 ммоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (5.5 мл) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (14 мг, 27 мкмоль, CAS-RN 53199-31-8). Реакционную смесь нагревали в течение 3 ч при 100°C. Насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия добавляли к реакционной смеси, и ее экстрагировали этилацетатом. Продукт, осажденный из обеих фаз, отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой (100 мг, выход 35%, чистота 94%).

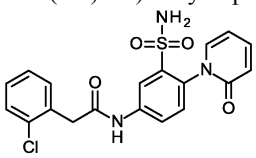
ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 484 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.82 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.12 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

Синтез примеров

Пример 1.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.1, GP2.2, GP3.1 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), пиридин-2-ол (123 мг, 1.29 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (240 мг, 1.41 ммоль) превращали без очистки промежуточных соедине-

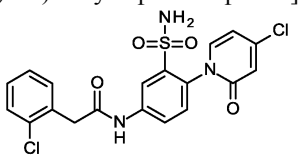
ний в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (9.3 мг, 0.0222 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 98%). Также выделяли O-присоединенный региоизомер.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.74 мин; МС (ESI положит.): m/z = 418 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.89 (s, 2H), 6.32 (td, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

Пример 2.

N-[4-(4-Хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)-ацетамид



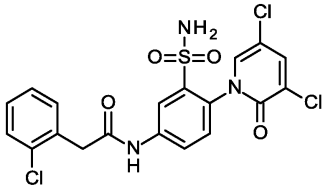
В соответствии с общими методиками GP1.1, GP2.1, GP3.1 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (1.50 г, 3.88 ммоль), 4-хлорпиридин-2-ол (502 мг, 3.88 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (634 мг, 3.72 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%))) с последующей второй препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% трифторуксусной кислоты) (7.3 мг, 0.0161 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 97%). Также выделяли O-присоединенный региоизомер.

ЖХ-МС (метод C): Rt = 1.91 мин; МС (ESI положит.): m/z = 452 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.90 (s, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

Пример 3.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3,5-дихлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-сульфамоилфенил]-ацетамид



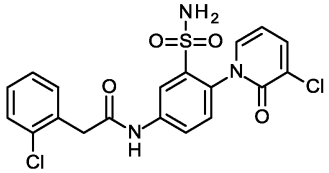
В соответствии с общими методиками GP1.1, GP2.1, GP3.1 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (3.00 г, 7.76 ммоль), 3,5-дихлорпиридин-2-ол (1.27 г, 7.76 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (879 мг, 5.16 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% трифторуксусной кислоты) с последующей кристаллизацией из метанола (13 мг, 0.0267 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод C): Rt = 2.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 486 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.83 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

Пример 4.

N-[4-(3-Хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)-ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.1, GP2.1, GP3.1 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (1.50 г, 3.88 ммоль), 3-хлорпиридин-2-ол (502 мг, 3.88 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (646 мг, 3.78 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (YMC Triart C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей кристаллизацией из метанола (21.8 мг, 0.0482 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 98%). Также выделяли O-присоединенный региоизомер.

ЖХ-МС (метод C): Rt = 1.83 мин; МС (ESI положит.): m/z = 452 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.91 (s, 2H), 6.33 (t, 1H), 7.25-7.36 (m, 4H), 7.41-7.47 (m, 3H),

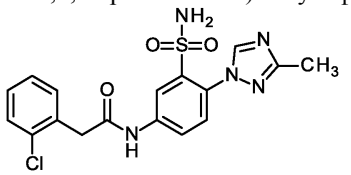
7.53 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

Примеры 5 и 6.

В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.3, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 5-метил-1H-1,2,4-триазол (161 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (202 мг, 1.18 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в 2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-ацетамид и 2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид. Два региоизомера очищали и разделяли на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты).

Пример 5.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-ацетамид



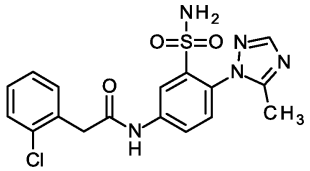
37 мг, 0.0912 ммоль, выход за 4 стадии 7%, чистота 98%.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.89 мин; ЖХ-МС (метод F): Rt = 3.37 мин; МС (ESI положит.): m/z = 406 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.36 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

Пример 6.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-ацетамид



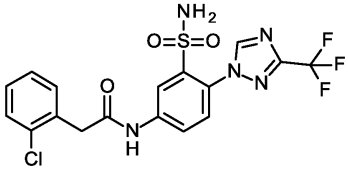
8 мг, 0.0197 ммоль, выход за 4 стадии 2%, чистота 97%.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.89 мин; ЖХ-МС (метод F): Rt = 1.68 мин; МС (ESI положит.): m/z = 452 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.22 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.87 (s, 1H).

Пример 7.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид



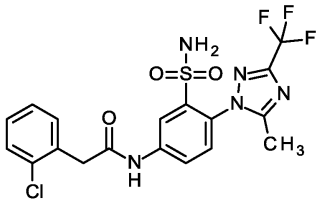
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.3, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол (266 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (175 мг, 1.02 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) (35 мг, 0.0761 ммоль, выход за 4 стадии 6%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.79 мин; МС (ESI положит.): m/z = 460 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.93 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).

Пример 8.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[5-метил-3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



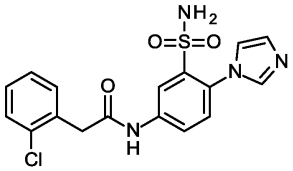
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.3, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 3-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол (293 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (203 мг, 1.19 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (YMC Triart C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (49.4 мг, 0.104 ммоль, выход за 4 стадии 8%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 474 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.29 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.91 (s, 1H).

Пример 9.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



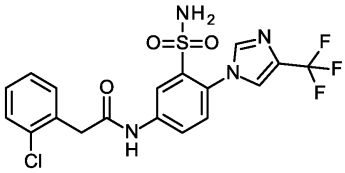
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.3, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 1H-имидазол (132 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (203 мг, 1.19 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (6 мг, 0.0154 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.68 мин; МС (ESI положит.): m/z = 391 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.91 (s, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.78 (s, 1H).

Пример 10.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}ацетамид



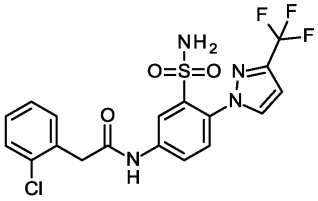
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.3, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-(трифторметил)-1H-имидазол (264 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (199 мг, 1.17 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (11 мг, 0.0240 ммоль, выход за 4 стадии 2%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.05 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.92 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.90 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.83 (s, 1H).

Пример 11.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 3-(трифторметил)-1H-пиразол (264

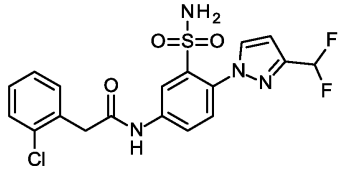
мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (243 мг, 1.42 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XB ridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (6.7 мг, 0.0146 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.05 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.92 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.61 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).

Пример 12.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



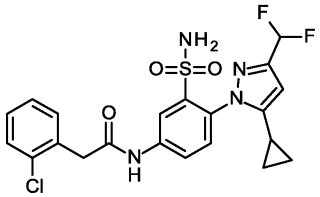
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.3, GP3.3 и GP4.1, N-(2,4-диметоксибензил)-2-фтор-5-нитробензолсульфонамид (250 мг, 0.68 ммоль), 3-(дифторметил)-1H-пиразол (120 мг, 1.01 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (102 мг, 0.60 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и два раза очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) (4 мг, 0.00907 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 80%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.95 мин; МС (ESI положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.92 (s, 2H), 6.75-6.78 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 13.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[5-циклопропил-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



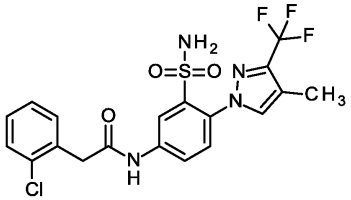
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.3, GP3.3 и GP4.2, N-(2,4-диметоксибензил)-2-фтор-5-нитробензолсульфонамид (350 мг, 0.95 ммоль), 5-циклопропил-3-(дифторметил)-1H-пиразол (224 мг, 1.42 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (202 мг, 1.18 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (12.7 мг, 0.0264 ммоль, выход за 4 стадии 3%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 481 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 0.70-0.75 (m, 2H), 0.76-0.84 (m, 2H), 1.52-1.60 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.84 (s, 1H).

Пример 14.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (291 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (255 мг, 1.50 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и два раза очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонит-

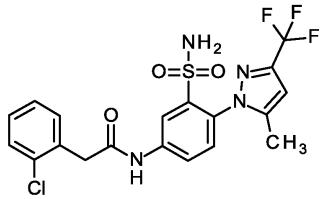
рил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (43 мг, 0.0909 ммоль, выход за 4 стадии 7%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.18 мин; МС (ESI положит.): m/z = 473 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.19 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.83 (s, 1H).

Пример 15.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид

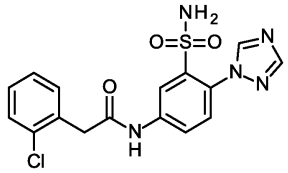


В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (291 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (268 мг, 1.57 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и два раза очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (36.5 мг, 0.0772 ммоль, выход за 4 стадии 6%, чистота 98%). ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 473 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.12 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.88 (s, 1H).

Пример 16.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]ацетамид



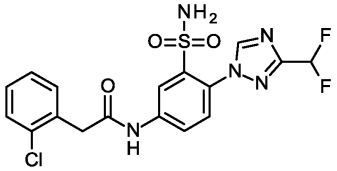
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.3, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 1H-1,2,4-триазол (134 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (303 мг, 1.77 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (27 мг, 0.0689 ммоль, выход за 4 стадии 5%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.68 мин; МС (ESI положит.): m/z = 392 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.92 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).

Пример 17.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[3-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



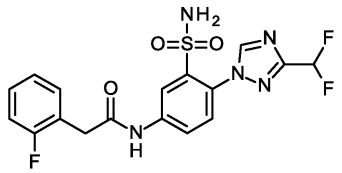
2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[3-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}ацетамид (112 мг, 0.189 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (129 мг, 1.14 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи и в течение одного часа при 55°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали дихлорметаном и раствором бикарбоната натрия. Водную фазу повторно два раза экстрагировали дихлорметаном и два раза 1-бутанолом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью ВЭЖХ приводила к получению указанного в заголовке соединения (5 мг, 0.0113 ммоль, выход 6%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.79 мин; МС (ESI положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.93 (s, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).

Пример 18.

N-{4-[3-(Дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид



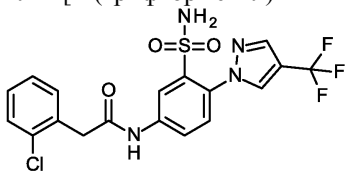
N-{4-[3-(Дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид (94 мг, 0.163 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (112 мг, 0.979 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи и в течение одного часа при 55°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали дихлорметаном и раствором бикарбоната натрия. Водную фазу повторно два раза экстрагировали дихлорметаном и два раза 1-бутанолом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью ВЭЖХ приводила к получению указанного в заголовке соединения (2 мг, 0.00470 ммоль, выход 3%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.70 мин; МС (ESI положит.): m/z = 426 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.82 (s, 2H), 7.07-7.37 (m, 4H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).

Пример 19.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



5-Амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (22.3 г, 48.9 ммоль) растворяли в ДМФА (460 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (12.5 г, 73.3 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (25.3 г, 195 ммоль) и HATU (27.9 г, 73.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем ее концентрировали в вакууме и экстрагировали дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали раствором бикарбоната натрия, солевым раствором и раствором хлорида аммония, сушили над сульфатом натрия и снова концентрировали в вакууме. Защищенный продукт уже был частично осажден во время промывания хлоридом аммония, и его удаляли перед сушкой сульфатом натрия.

Обе порции продукта, остаток и осадок, растворяли в дихлорметане (150 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (75 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре.

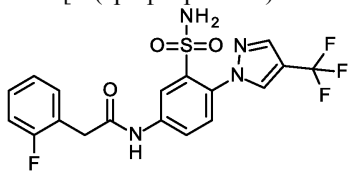
Опять же, продукт уже был частично осажден и его удаляли. Оставшийся раствор концентрировали в вакууме и экстрагировали дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали раствором бикарбоната и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и в заключение концентрировали в вакууме. Во время обработки водой, продукт частично осаждался снова. Объединенные осадочные фракции плюс фракцию, полученную при концентрировании органической фазы, объединяли и очищали с помощью кристаллизации из кипящего с обратным холодильником этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (12.3 г, 26.8 ммоль, выход за 2 стадии 55%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.06 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.92 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

Пример 20.

2-(2-Фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



5-Амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (350 мг, 0.767 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл) с последующим добавлением (2-фторфенил)уксусной кислоты (130 мг, 0.843 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (496 мг, 3.83 ммоль) и HATU (466 мг, 1.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем ее концентрировали в вакууме и экстрагировали дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и снова концентрировали в вакууме.

Остаток растворяли в дихлорметане (10 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (4.37 г, 38.3 ммоль) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10

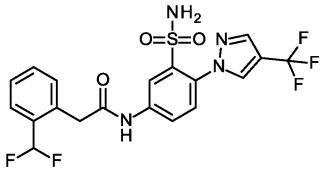
мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (60.5 мг, 0.137 ммоль, выход за 2 стадии 18%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.10 мин; МС (ESI положит.): m/z = 443 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.82 (s, 2H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.31-7.49 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 21.

2-[2-(Дифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



5-Амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (350 мг, 0.767 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл) с последующим добавлением [2-(дифторметил)фенил]уксусной кислоты (157 мг, 0.843 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (496 мг, 3.83 ммоль) и HATU (466 мг, 1.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем ее концентрировали в вакууме и экстрагировали дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и снова концентрировали в вакууме.

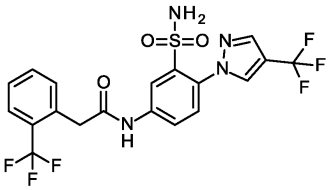
Остаток растворяли в дихлорметане (10 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (4.37 г, 38.3 ммоль) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 0.137 ммоль, выход за 2 стадии 18%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 475 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.95 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).

Пример 22.

N-{3-Сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид



5-Амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (350 мг, 0.767 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл) с последующим добавлением [2-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты (172 мг, 0.843 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (496 мг, 3.83 ммоль) и HATU (466 мг, 1.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем ее концентрировали в вакууме и экстрагировали дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и снова концентрировали в вакууме.

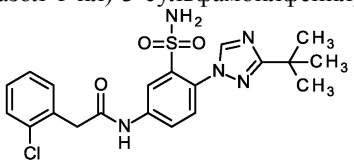
Остаток растворяли в дихлорметане (10 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (4.37 г, 38.3 ммоль) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 0.0975 ммоль, выход за 2 стадии 13%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.18 мин; МС (ESI положит.): m/z = 493 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 4.01 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.49-7.63 (m, 3H), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 23.

N-[4-(3-трет-Бутил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-

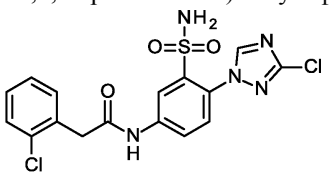
диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 3-трет-бутил-1H-1,2,4-триазол (242 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (296 мг, 1.74 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (96 мг, 0.214 ммоль, выход за 4 стадии 17%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.92 мин; МС (ESI положит.): m/z = 448 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.34 (s, 9H), 3.92 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

Пример 24.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-хлор-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



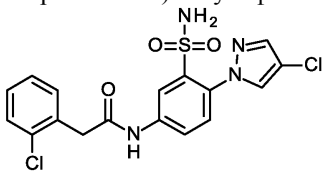
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 3-хлор-1H-1,2,4-триазол (201 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (203 мг, 1.19 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (9 мг, 0.0211 ммоль, выход за 4 стадии 2%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.70 мин; МС (ESI положит.): m/z = 426 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.92 (s, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).

Пример 25.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



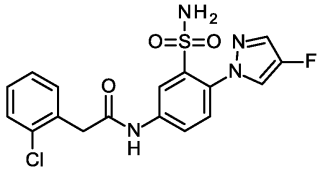
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-хлор-1H-пиразол (199 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (313 мг, 1.83 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (55 мг, 0.129 ммоль, выход за 4 стадии 10%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.95 мин; МС (ESI положит.): m/z = 425 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.91 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.81 (s, 1H).

Пример 26.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



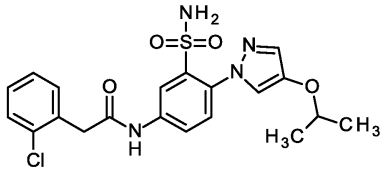
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-фтор-1H-пиразол (167 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (151 мг, 1.89 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (43 мг, 0.105 ммоль, выход за 4 стадии 8%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.88 мин; МС (ESI положит.): m/z = 409 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.91 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.79 (s, 1H).

Пример 27.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-изопропокси-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



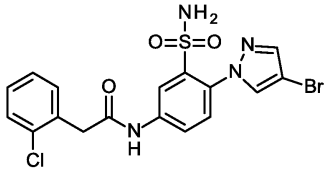
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.5 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (400 мг, 1.03 ммоль), 4-изопропокси-1H-пиразол (196 мг, 1.55 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (264 мг, 1.55 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (16 мг, 0.0356 ммоль, выход за 4 стадии 3%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 449 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.27 (d, 6H), 3.89 (s, 2H), 4.25-4.32 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

Пример 28.

N-[4-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



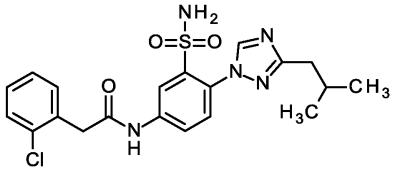
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.5 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (400 мг, 1.03 ммоль), 4-бром-1H-пиразол (228 мг, 1.55 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (264 мг, 1.55 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (27 мг, 0.0575 ммоль, выход за 4 стадии 6%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.10 мин; МС (ESI положит.): m/z = 469/471 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 29.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-изобутил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



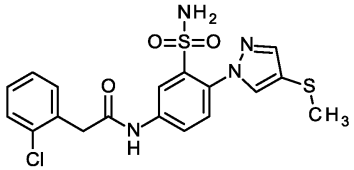
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-изобутил-1H-пиразол (243 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (330 мг, 1.94 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) (27 мг, 0.0603 ммоль, выход за 4 стадии 5%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.93 мин; МС (ESI положит.): m/z = 448 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 0.93 (d, 6H), 1.99-2.11 (m, 1H), 2.57 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.37-7.49 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 30.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-(метилсульфанил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.5 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (400 мг, 1.03 ммоль), 4-(метилсульфанил)-1H-пиразол (177 мг, 1.55 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (264 мг, 1.55 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% му-

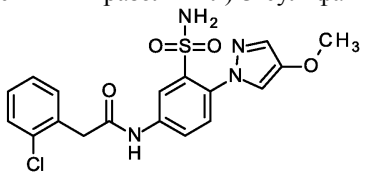
равьиной кислоты) (31 мг, 0.0709 ммоль, выход за 4 стадии 7%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 437 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.40 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.78 (s, 1H).

Пример 31.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-метокси-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



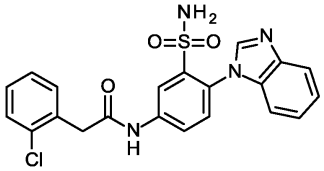
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-метокси-1H-пиразол (190 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (304 мг, 1.78 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (83 мг, 0.0197 ммоль, выход за 4 стадии 15%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.90 мин; МС (ESI положит.): m/z = 421 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.75 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

Пример 32.

N-[4-(1H-Бензимидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



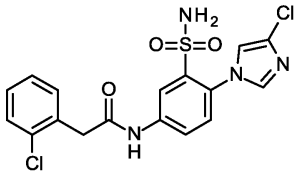
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 1H-бензимидазол (229 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (322 мг, 1.89 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (83 мг, 0.0197 ммоль, выход за 4 стадии 15%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.83 мин; МС (ESI положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.58 (s, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).

Пример 33.

N-[4-(4-Хлор-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



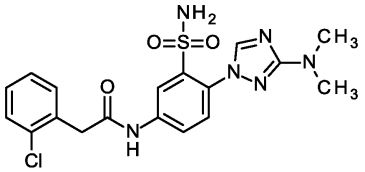
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-хлор-1H-имидазол (199 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (255 мг, 1.50 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (23 мг, 0.0541 ммоль, выход за 4 стадии 4%, чистота 96%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.75 мин, МС (ESI положит.): m/z = 425 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 4H), 7.65 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 34.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[3-(диметиламино)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



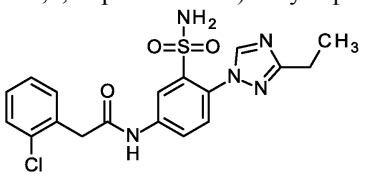
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-амин (217 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (310 мг, 1.82 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (45 мг, 0.103 ммоль, выход за 4 стадии 8%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.80 мин; МС (ESI положит.): m/z = 435 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.93 (s, 6H), 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).

Пример 35.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-этил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 3-этил-1H-1,2,4-триазол (188 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (286 мг, 1.67 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (20 мг, 0.0476 ммоль, выход за 4 стадии 4%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.75 мин; МС (ESI положит.): m/z = 420 $[M+H]^+$.

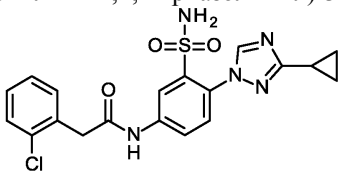
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.25 (t, 3H), 2.73 (q, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 36 и пример 37.

В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 3-циклопропан-1H-1,2,4-триазол (212 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (310 мг, 1.82 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в (2-хлорфенил)-N-[4-(3-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид и 2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид. Два региоизомера очищали и разделяли на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (YMC Triart C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты).

Пример 36.

(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



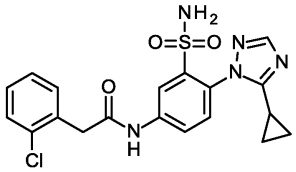
83.4 мг, 0.124 ммоль, выход за 4 стадии 10%, чистота 98%.

ЖХ-МС (метод E): Rt = 1.86 мин; МС (ESI положит.): m/z = 432 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 0.83-0.88 (m, 2H), 0.94-1.01 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 37.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



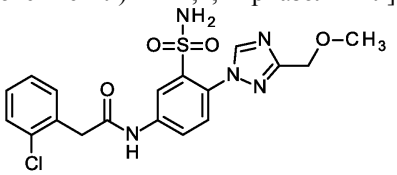
12.6 мг, 0.0292 ммоль, выход за 4 стадии 2%, чистота 98%.

ЖХ-МС (метод E): Rt = 1.82 мин; МС (ESI положит.): m/z = 432 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 0.92 (s, 4H), 1.63-1.71 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.86 (s, 1H).

Пример 38.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[3-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



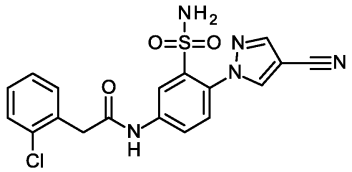
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 3-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол (219 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (306 мг, 1.80 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (14.5 мг, 0.0333 ммоль, выход за 4 стадии 3%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.67 мин; МС (ESI положит.): m/z = 436 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.31 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).

Пример 39.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



Метод 1: Pd/C (нагрузка 10%, 350 мг) добавляли к раствору 2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамида (9.09 г, 20.5 ммоль) в смеси метанола (120 мл) и тетрагидрофурана (250 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в потоке водорода. Катализатор удаляли путем фильтрования с последующим промыванием тетрагидрофураном и концентрированием фильтрата в вакууме. Реакционную смесь экстрагировали смесью этилацетат/вода. Добавляли раствор карбоната натрия и смесь перемешивали в течение ночи. Полученный в результате осадок удаляли путем фильтрования и отбрасывали. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением сырого 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамида (6.37 г), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.06 мин; МС (ESI положит.): m/z = 414 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (br d, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.40-6.48 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.27 (br t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H).

Сырой продукт из предыдущей стадии (6.37 г) растворяли в ДМФА (87 мл) с последующим добавлением (2-хлорфенил)уксусной кислоты (3.94 г, 23.1 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (5.97 г, 46.2 ммоль) и HATU (8.78 г, 23.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре. Затем ее концентрировали в вакууме и экстрагировали этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали хлоридом аммония, раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и снова концентрировали в вакууме с получением сырого 2-(2-хлорфенил)-N-{4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)-сульфамоил]фенил}ацетамида (9.77 г), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.27 мин; МС (ESI положит.): m/z = 566 $[M+H]^+$ Сырой продукт из предыдущей стадии (9.77 г) растворяли в смеси дихлорметана (30 мл) и трифторуксусной кислоты (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в дихлорметане и снова концентрировали в вакууме для удаления оставшейся трифторуксусной кислоты. Затем реакционную смесь перемешивали в смеси дихлорметан/вода в течение выходных дней. Полученный в результате осадок удаляли путем фильтрования и обеспечивали указанное в

заголовке чистое соединение (5.40 г, 13.0 ммоль, выход за 3 стадии 63%, чистота 97%). Чистота могла быть дополнительно улучшена путем перекристаллизации из смеси этилацетат/гексаны.

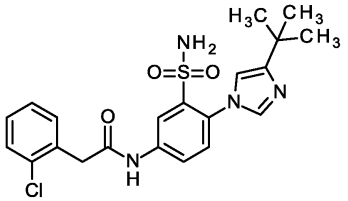
ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.84 мин, МС (ESI положит.): m/z = 416 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.91 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 10.84 (br s, 1H).

Метод 2: 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (81 мг, 0.31 ммоль) растворяли в диметилформамиде (1 мл) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (119 мг, 0.92 ммоль), (2-хлорфенил)уксусной кислоты (63 мг, 0.37 ммоль) и HATU (гексафторфосфат 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксида, 140 мг, 0.37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, добавляли этилацетат и воду и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) приводила к получению указанного в заголовке соединения (33 мг, 0.0794 ммоль, выход 26%, чистота 50%).

Пример 40.

N-[4-(4-трет-Бутил-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



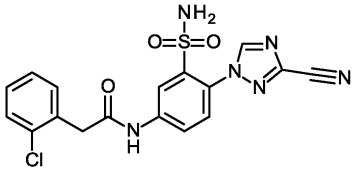
В соответствии с общими методиками GP1.2 (но используя 4.5 экв. 4-трет-бутил-1H-имидазола и 9 экв. основания, 2 д, 100°C), GP2.4, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-трет-бутил-1H-имидазол (723 мг, 5.82 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (333 мг, 1.95 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (YMC Trairt C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (25 мг, 0.0559 ммоль, выход за 4 стадии 4%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.91 мин; МС (ESI положит.): m/z = 447 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.24 (s, 9H), 3.90 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

Пример 41.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-циано-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



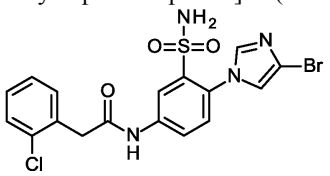
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.5 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (400 мг, 1.03 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил (145 мг, 1.55 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (264 мг, 1.55 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (YMC Trairt C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (3.8 мг, 0.00912 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.98 мин; МС (ESI положит.): m/z = 417 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.93 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 3H), 7.92-8.02 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).

Пример 42.

N-[4-(4-Бром-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-бром-1H-имидазол (285 мг, 1.94

ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (330 мг, 1.94 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (20 мг, 0.0426 ммоль, выход за 4 стадии 3%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.97 мин; МС (ESI положит.): m/z = 469/471 $[M+H]^+$.

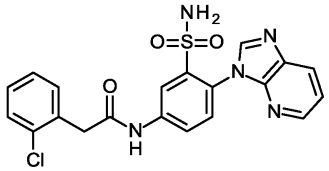
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.91 (s, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.65 (s, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 43 и пример 44.

В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 3H-имидазо[4,5-b]пиридин (231 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (330 мг, 1.94 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в 2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-ацетамид и 2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид. Два региоизомера очищали и разделяли на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (YMC Triart C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты).

Пример 43.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



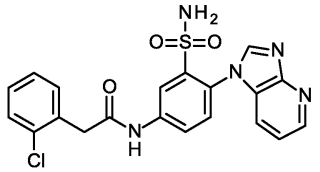
1 мг, 0.00226 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 98%.

ЖХ-МС (метод G): Rt = 1.52 мин; МС (ESI положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.93 (s, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 10.87 (s, 1H).

Пример 44.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



5 мг, 0.0113 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 95%.

ЖХ-МС (метод G): Rt = 1.61 мин; МС (ESI положит.): m/z = 442 $(M+H)^+$.

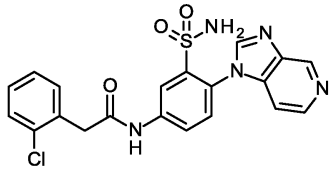
^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.84 (s, 1H).

Пример 45 и пример 46.

В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.5 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 3H-имидазо[4,5-c]пиридин (231 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (330 мг, 1.94 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в 2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-ацетамид и 2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3H-имидазо[4,5-c]пиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид. Два региоизомера очищали и разделяли на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Luna Hilic 5 мкм 250×30 мм, CO_2/метанол + 0.5% аммиака (32%)).

Пример 45.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



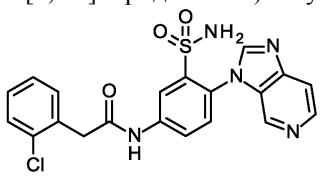
5 мг, 0.0113 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 95%.

ЖХ-МС (метод H): Rt = 2.75 мин, МС (ESI положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 8.37-8.43 (m, 1H), 8.47-8.54 (m, 2H), 9.15 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).

Пример 46.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3H-имидазо[4,5-c]пиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



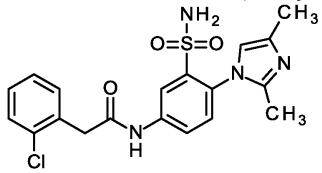
5 мг, 0.0113 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 85%.

ЖХ-МС (метод H): Rt = 3.34 мин; МС (ESI положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.27-7.39 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.73-7.82 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.42-8.48 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).

Пример 47.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2,4-диметил-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



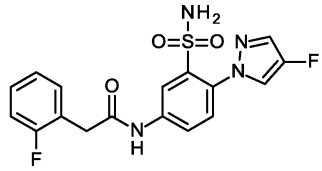
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 2,4-диметил-1H-имидазол (207 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (262 мг, 1.53 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters YMC Triart C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (1 мг, 0.00239 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.76 мин; МС (ESI положит.): m/z = 419 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.97 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

Пример 48.

2-(2-Фторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



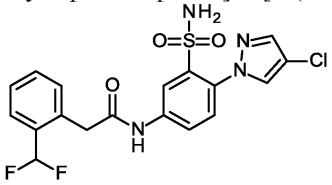
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (450 мг, 1.17 ммоль), 4-фтор-1H-пиразол (150 мг, 1.75 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (284 мг, 1.85 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (38 мг, 0.0969 ммоль, выход за 4 стадии 8%, чистота 93%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.97 мин; МС (ESI положит.): m/z = 393 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.80 (s, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

Пример 49.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(дифторметил)фенил]ацетамид



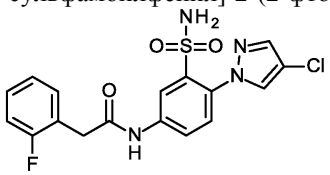
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-хлор-1H-пиразол (199 мг, 1.94 ммоль) и [2-(дифторметил)фенил]уксусную кислоту (330 мг, 1.77 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (29 мг, 0.0659 ммоль, выход за 4 стадии 5%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.38-7.46 (m, 4H), 7.49-7.62 (m, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

Пример 50.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



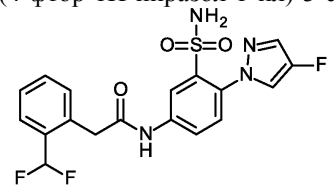
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-хлор-1H-пиразол (199 мг, 1.94 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (273 мг, 1.77 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (25 мг, 0.0659 ммоль, выход за 4 стадии 5%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 409 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.80 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.78 (s, 1H).

Пример 51.

2-[2-(Дифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



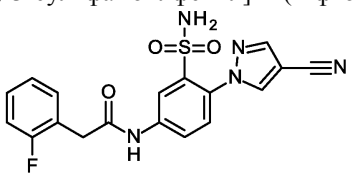
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (450 мг, 1.17 ммоль), 4-фтор-1H-пиразол (150 мг, 1.75 ммоль) и [2-(дифторметил)фенил]уксусную кислоту (343 мг, 1.85 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (24 мг, 0.566 ммоль, выход за 4 стадии 5%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.02 мин; МС (ESI положит.): m/z = 425 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

Пример 52.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



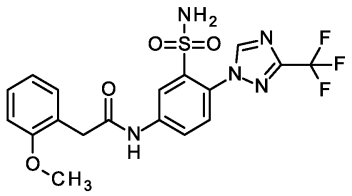
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.4 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (1.00 г, 2.59 ммоль), 1H-пиразол-4-карбонитрил (361 мг, 3.88 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (226 мг, 1.47 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (YMC Triart C-18 5 мкм, 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) (44 мг, 0.110 ммоль, выход за 4 стадии 4%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.73 мин; МС (ESI положит.): m/z = 400 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.81 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 53.

2-(2-Метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид

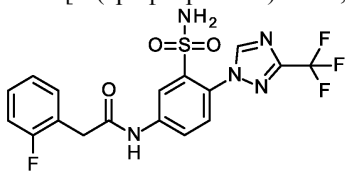


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (3.4 мг, 0.00747 ммоль, выход 4%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 456 $[M+H]^+$.

Пример 54.

2-(2-Фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид

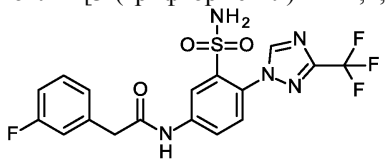


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (12.7 мг, 0.0286 ммоль, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 444 $[M+H]^+$.

Пример 55.

2-(3-Фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид

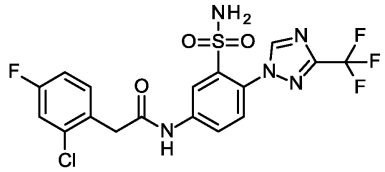


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (11.6 мг, 0.0262 ммоль, выход 13%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 444 $[M+H]^+$.

Пример 56.

2-(2-Хлор-4-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид

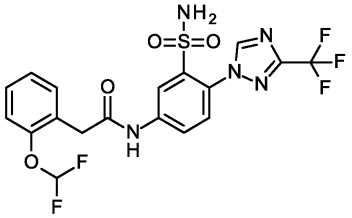


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (13.8 мг, 0.0289 ммоль, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 478 $[M+H]^+$.

Пример 57.

2-[2-(Дифторметокси)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид

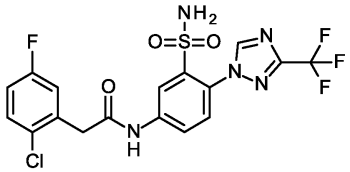


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(дифторметокси)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (3.4 мг, 0.00692 ммоль, выход 3%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 492 $[M+H]^+$.

Пример 58.

2-(2-Хлор-5-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид

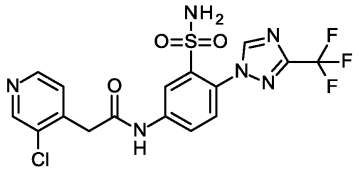


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-5-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (5.2 мг, 0.0109 ммоль, выход 5%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 478 $[M+H]^+$.

Пример 59.

2-(3-Хлорпиридин-4-ил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид

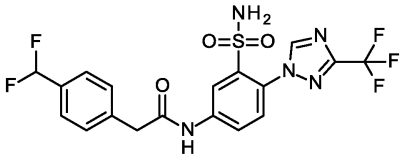


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-хлорпиридин-4-ил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (8.0 мг, 0.0174 ммоль, выход 9%, чистота 82%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 0.92 мин; МС (ESI положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$.

Пример 60.

2-[4-(Дифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид

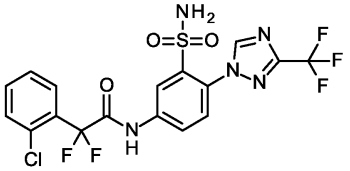


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [4-(дифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (11.4 мг, 0.0240 ммоль, выход 12%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.10 мин; МС (ESI положит.): m/z = 476 $[M+H]^+$.

Пример 61.

2-(2-Хлорфенил)-2,2-дифтор-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид

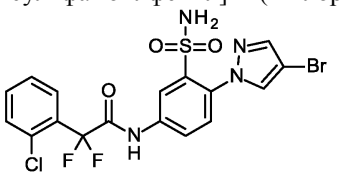


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлорфенил)(дифтор)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (16.2 мг, 0.0327 ммоль, выход 16%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.17 мин; МС (ESI положит.): m/z = 496 $(M+H)^+$.

Пример 62.

N-[4-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)-2,2-дифторацетамид



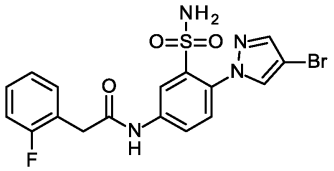
В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлорфенил)(дифтор)уксусную кислоту (0.40

ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (5.8 мг, 0.0115 ммоль, выход 6%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 505 $[M+H]^+$.

Пример 63.

N-[4-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид

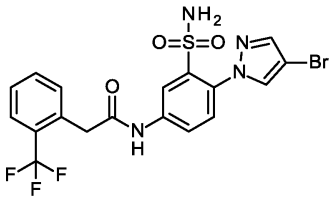


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (9.6 мг, 0.0212 ммоль, выход 11%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.10 мин; МС (ESI положит.): m/z = 453 $[M+H]^+$.

Пример 64.

N-[4-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид

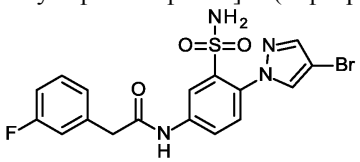


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (23.4 мг, 0.0465 ммоль, выход 23%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 503 $[M+H]^+$.

Пример 65.

N-[4-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-фторфенил)ацетамид

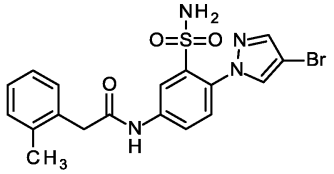


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (12.3 мг, 0.0271 ммоль, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 453 $[M+H]^+$.

Пример 66.

N-[4-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-метилфенил)ацетамид

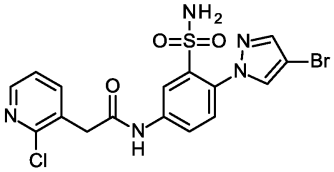


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (25.9 мг, 0.0576 ммоль, выход 29%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 449 $[M+H]^+$.

Пример 67.

N-[4-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетамид

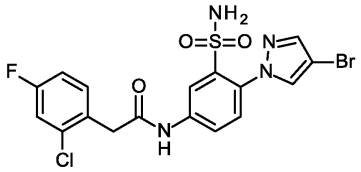


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлорпиридин-3-ил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (13.4 мг, 0.0285 ммоль, выход 14%, чистота 79%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.98 мин; МС (ESI положит.): m/z = 470 $[M+H]^+$.

Пример 68.

N-[4-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлор-4-фторфенил)ацетамид

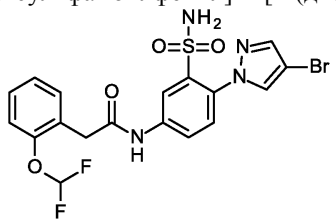


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (3.0 мг, 0.00615 ммоль, выход 3%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.17 мин; МС (ESI положит.): m/z = 487 $[M+H]^+$.

Пример 69.

N-[4-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(дифторметокси)фенил]ацетамид

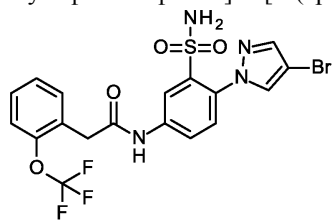


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(дифторметокси)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (21.5 мг, 0.0429 ммоль, выход 21%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 501 $[M+H]^+$.

Пример 70.

N-[4-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметокси)фенил]ацетамид

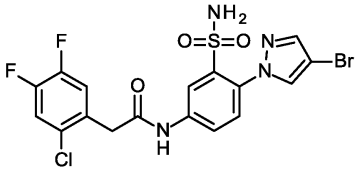


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(трифторметокси)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (16.8 мг, 0.0324 ммоль, выход 16%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.22 мин; МС (ESI положит.): m/z = 519 $[M+H]^+$.

Пример 71.

N-[4-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлор-4,5-дифторфенил)ацетамид

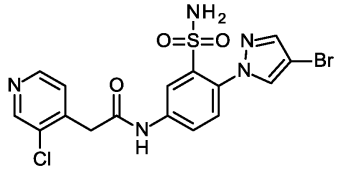


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4,5-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (4.6 мг, 0.00910 ммоль, выход 5%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 505 $[M+H]^+$.

Пример 72.

N-[4-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-хлорпиридин-4-ил)ацетамид

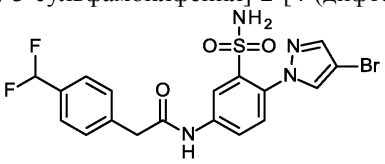


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-хлорпиридин-4-ил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (5.9 мг, 0.0125 ммоль, выход 6%, чистота 92%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.96 мин; МС (ESI положит.): m/z = 470 $[M+H]^+$.

Пример 73.

N-[4-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[4-(дифторметил)фенил]ацетамид

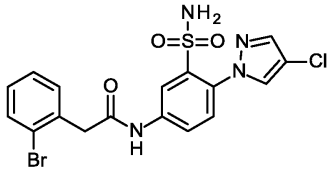


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [4-(дифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (15.7 мг, 0.0323 ммоль, выход 16%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 485 $[M+H]^+$.

Пример 74.

2-(2-Бромфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

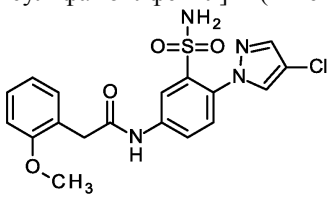


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-бромфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (28.8 мг, 0.0613 ммоль, выход 31%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 469 $[M+H]^+$.

Пример 75.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-метоксифенил)ацетамид

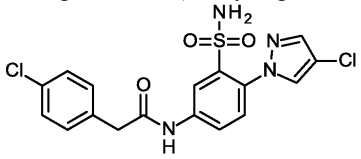


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (2.7 мг, 0.0642 ммоль, выход 3%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 421 $[M+H]^+$.

Пример 76.

2-(4-Хлорфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

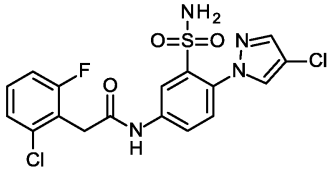


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-хлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (5.8 мг, 0.0136 ммоль, выход 7%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.17 мин; МС (ESI положит.): m/z = 425 $[M+H]^+$.

Пример 77.

2-(2-Хлор-6-фторфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



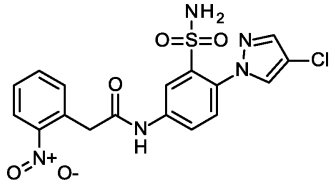
В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-6-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (33.9 мг, 0.0765 ммоль, выход 38%, чистота

100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 443 $[M+H]^+$.

Пример 78.

N-[4-(4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-нитрофенил)ацетамид

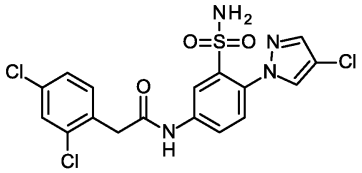


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-нитрофенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (8.3 мг, 0.0190 ммоль, выход 10%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 436 $[M+H]^+$.

Пример 79.

N-[4-(4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,4-дихлорфенил)ацетамид

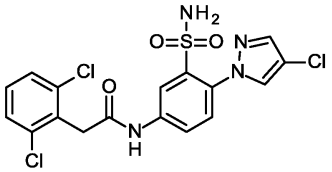


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,4-дихлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (4.2 мг, 0.00914 ммоль, выход 5%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.23 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

Пример 80.

N-[4-(4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,6-дихлорфенил)ацетамид

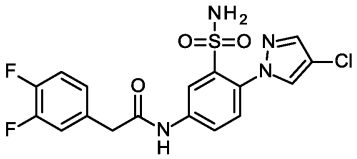


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,6-дихлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (43.4 мг, 0.0944 ммоль, выход 47%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.18 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

Пример 81.

N-[4-(4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3,4-дифторфенил)ацетамид

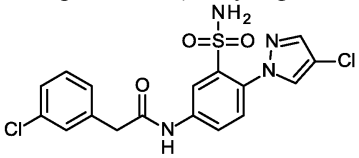


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3,4-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (7.1 мг, 0.0166 ммоль, выход 8%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 427 $[M+H]^+$.

Пример 82.

2-(3-Хлорфенил)-N-[4-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

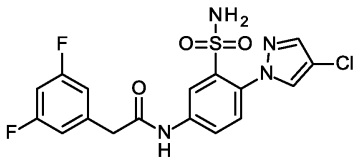


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-хлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (11.4 мг, 0.0268 ммоль, выход 13%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.17 мин, МС (ESI положит.): m/z = 425 $[M+H]^+$.

Пример 83.

N-[4-(4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3,5-дифторфенил)ацетамид

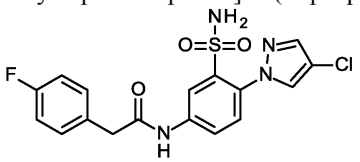


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3,5-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (6.3 мг, 0.0148 ммоль, выход 7%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 427 $[M+H]^+$.

Пример 84.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-фторфенил)ацетамид

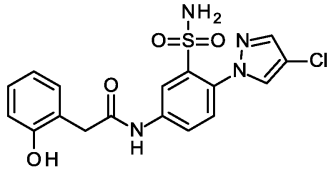


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (8.2 мг, 0.0201 ммоль, выход 10%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.10 мин; МС (ESI положит.): m/z = 409 $[M+H]^+$.

Пример 85.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-гидроксифенил)ацетамид

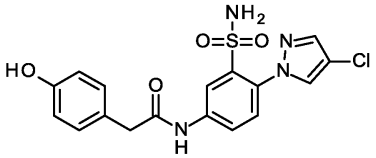


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-гидроксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (12.5 мг, 0.0307 ммоль, выход 15%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.00 мин; МС (ESI положит.): m/z = 407 $[M+H]^+$.

Пример 86.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-гидроксифенил)ацетамид

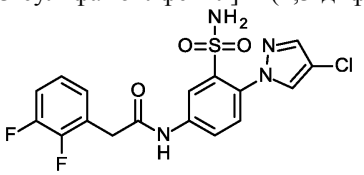


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-гидроксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (5.5 мг, 0.0135 ммоль, выход 7%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.93 мин; МС (ESI положит.): m/z = 407 $[M+H]^+$.

Пример 87.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,3-дифторфенил)ацетамид

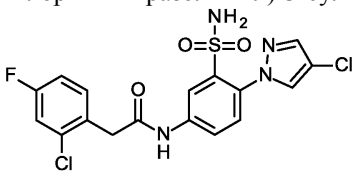


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,3-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (18.4 мг, 0.0431 ммоль, выход 22%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 427 $[M+H]^+$.

Пример 88.

2-(2-Хлор-4-фторфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

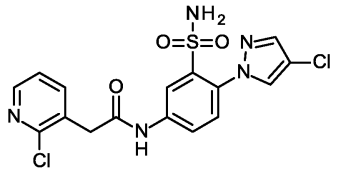


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (14.5 мг, 0.0327 ммоль, выход 16%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 443 $[M+H]^+$.

Пример 89.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетамид

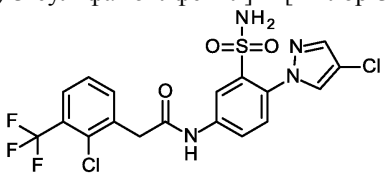


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлорпиридин-3-ил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (21.3 мг, 0.0500 ммоль, выход 25%, чистота 81%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.96 мин, МС (ESI положит.): m/z = 426 $[M+H]^+$.

Пример 90.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]ацетамид

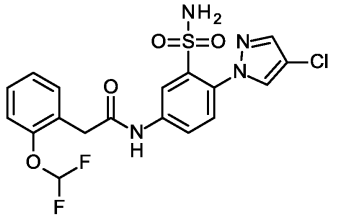


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-хлор-3-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (30.4 мг, 0.0616 ммоль, выход 31%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.24 мин; МС (ESI положит.): m/z = 493 $[M+H]^+$.

Пример 91.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(дифторметокси)фенил]ацетамид

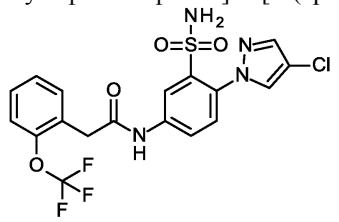


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(дифторметокси)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (20.7 мг, 0.0453 ммоль, выход 23%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 457 $[M+H]^+$.

Пример 92.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметокси)фенил]ацетамид

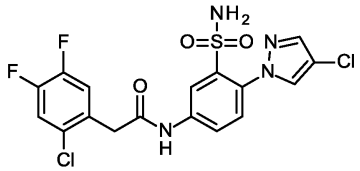


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(трифторметокси)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (14.1 мг, 0.0297 ммоль, выход 15%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 475 $[M+H]^+$.

Пример 93.

2-(2-Хлор-4,5-дифторфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

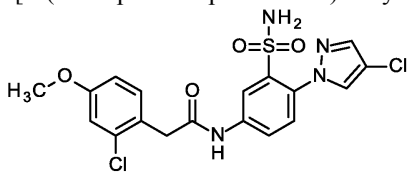


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4,5-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (9.8 мг, 0.0212 ммоль, выход 11%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$.

Пример 94.

2-(2-Хлор-4-метоксифенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

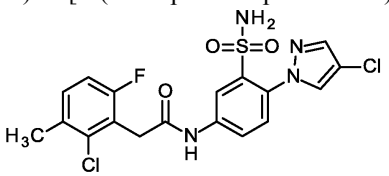


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (16.4 мг, 0.0360 ммоль, выход 18%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 455 $[M+H]^+$.

Пример 95.

2-(2-Хлор-6-фтор-3-метилфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

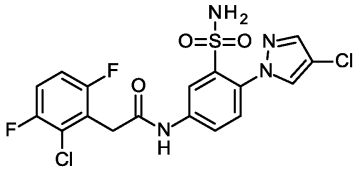


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-6-фтор-3-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (18.3 мг, 0.0400 ммоль, выход 20%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 457 $[M+H]^+$.

Пример 96.

2-(2-Хлор-3,6-дифторфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

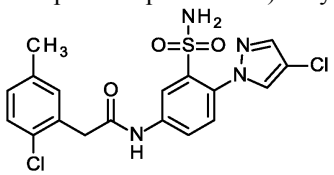


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-3,6-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (20.1 мг, 0.0436 ммоль, выход 22%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$.

Пример 97.

2-(2-Хлор-5-метилфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

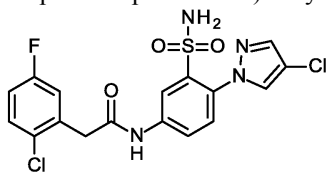


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-5-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (29.6 мг, 0.0674 ммоль, выход 34%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 439 $[M+H]^+$.

Пример 98.

2-(2-Хлор-5-фторфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

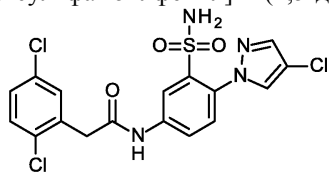


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-5-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (17.2 мг, 0.0388 ммоль, выход 19%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 443 $[M+H]^+$.

Пример 99.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,5-дихлорфенил)ацетамид

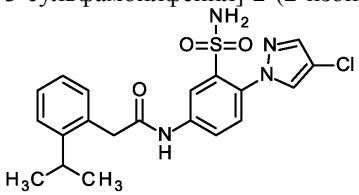


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,5-дихлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (26.1 мг, 0.0568 ммоль, выход 28%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.22 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

Пример 100.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-изопропилфенил)ацетамид

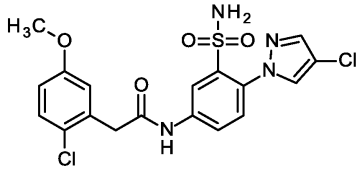


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-изопропилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (24.2 мг, 0.0559 ммоль, выход 28%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.25 мин; МС (ESI положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$.

Пример 101.

2-(2-Хлор-5-метоксифенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

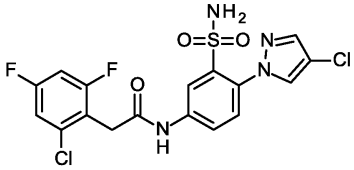


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-5-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (8.0 мг, 0.0176 ммоль, выход 9%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 455 $[M+H]^+$.

Пример 102.

2-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

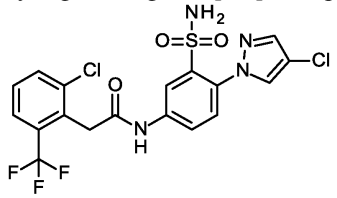


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4,6-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (25.8 мг, 0.0559 ммоль, выход 28%, чистота 92%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.18 мин; МС (ESI положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$.

Пример 103.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-хлор-6-(трифторметил)фенил]ацетамид

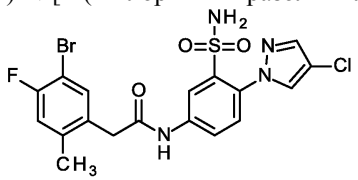


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-хлор-6-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (26.7 мг, 0.0541 ммоль, выход 27%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.22 мин; МС (ESI положит.): m/z = 493 $[M+H]^+$.

Пример 104.

2-(5-Бром-4-фтор-2-метилфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

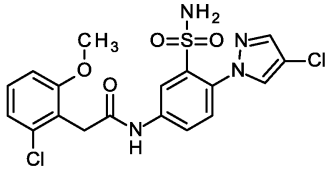


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (5-бром-4-фтор-2-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (11.2 мг, 0.0223 ммоль, выход 11%, чистота 83%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.24 мин; МС (ESI положит.): m/z = 501 $[M+H]^+$.

Пример 105.

2-(2-Хлор-6-метоксифенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

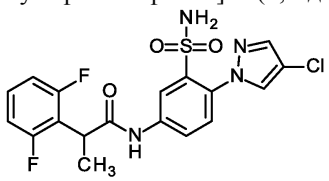


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-6-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (23.6 мг, 0.0518 ммоль, выход 26%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 455 $[M+H]^+$.

Пример 106.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,6-дифторфенил)пропанамид

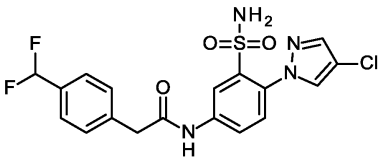


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и 2-(2,6-дифторфенил)пропановую кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (21.1 мг, 0.0479 ммоль, выход 24%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.17 мин; МС (ESI положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$.

Пример 107.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[4-(дифторметил)фенил]ацетамид

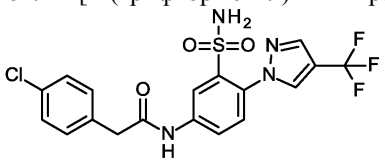


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [4-(дифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (20.0 мг, 0.0454 ммоль, выход 23%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$.

Пример 108.

2-(4-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

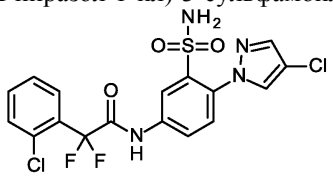


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-хлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (18.5 мг, 0.0403 ммоль, выход 23%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.22 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

Пример 109.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2,2-дифторацетамид

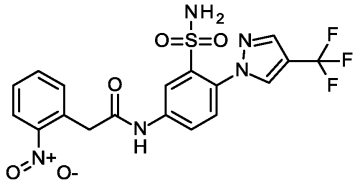


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлорфенил)(дифтор)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (3.4 мг, 0.00737 ммоль, выход 4%, чистота 81%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$.

Пример 110.

2-(2-Нитрофенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

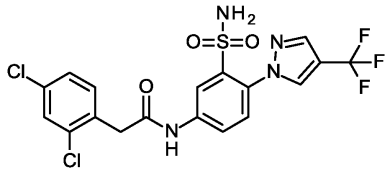


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-нитрофенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (14.0 мг, 0.0298 ммоль, выход 15%, чистота 91%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 470 $[M+H]^+$.

Пример 111.

2-(2,4-Дихлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

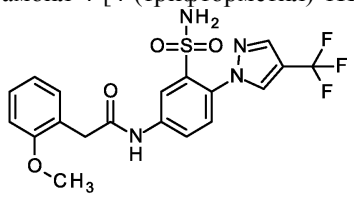


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,4-дихлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (16.4 мг, 0.0332 ммоль, выход 17%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.28 мин; МС (ESI положит.): m/z = 493 $[M+H]^+$.

Пример 112.

2-(2-Метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

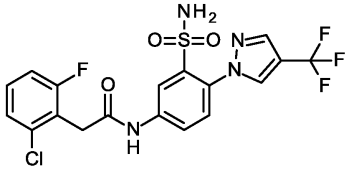


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (13.8 мг, 0.0304 ммоль, выход 15%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 455 $[M+H]^+$.

Пример 113.

2-(2-Хлор-6-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

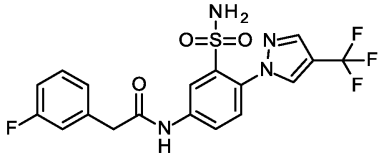


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-6-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (10.0 мг, 0.0210 ммоль, выход 10%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 477 $[M+H]^+$.

Пример 114.

2-(3-Фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

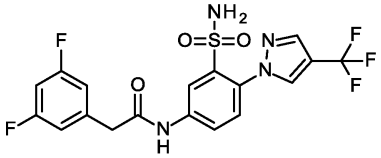


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (13.5 мг, 0.0305 ммоль, выход 15%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 443 $[M+H]^+$.

Пример 115.

2-(3,5-Дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

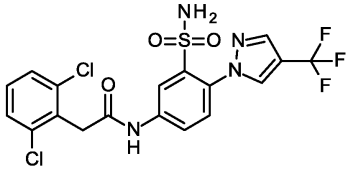


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3,5-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (16.4 мг, 0.0356 ммоль, выход 18%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$.

Пример 116.

2-(2,6-Дихлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

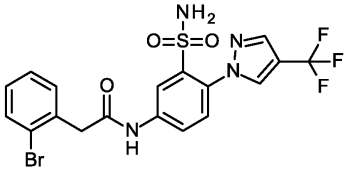


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,6-дихлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (15.8 мг, 0.0320 ммоль, выход 16%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.23 мин; МС (ESI положит.): m/z = 493 $[M+H]^+$.

Пример 117.

2-(2-Бромфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

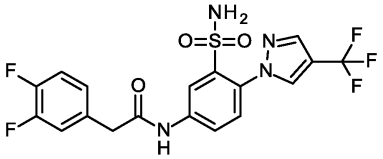


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-бромфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (7.4 мг, 0.0147 ммоль, выход 7%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 503 $[M+H]^+$.

Пример 118.

2-(3,4-Дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

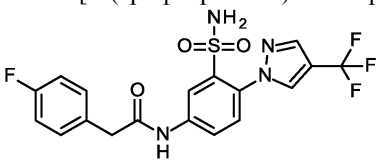


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3,4-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (13.3 мг, 0.0289 ммоль, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.18 мин; МС (ESI положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$.

Пример 119.

2-(4-Фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

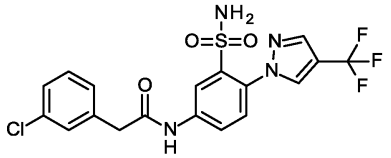


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (20.9 мг, 0.0472 ммоль, выход 24%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 443 $[M+H]^+$.

Пример 120.

2-(3-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

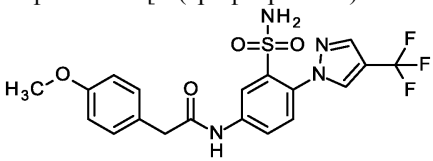


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-хлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (12.6 мг, 0.0275 ммоль, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.22 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

Пример 121.

2-(4-Метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

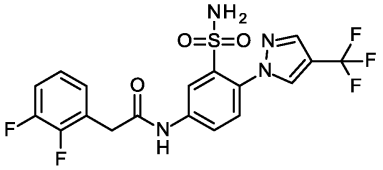


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (14.3 мг, 0.0315 ммоль, выход 16%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 455 $[M+H]^+$.

Пример 122.

2-(2,3-Дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

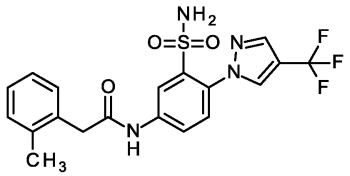


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,3-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (8.0 мг, 0.0174 ммоль, выход 92%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.17 мин; МС (ESI положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$.

Пример 123.

2-(2-Метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

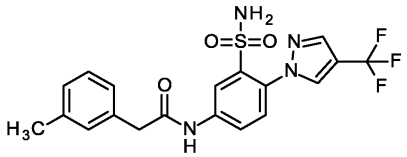


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (21.4 мг, 0.0488 ммоль, выход 24%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 439 $[M+H]^+$.

Пример 124.

2-(3-Метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

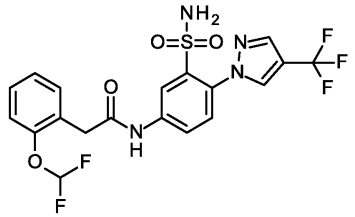


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (15.8 мг, 0.0360 ммоль, выход 18%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 439 $[M+H]^+$.

Пример 125.

2-[2-(Дифторметокси)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

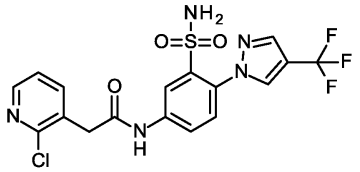


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(дифторметокси)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (5.3 мг, 0.0108 ммоль, выход 5%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 491 $[M+H]^+$.

Пример 126.

2-(2-Хлорпиридин-3-ил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

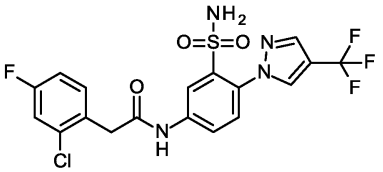


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлорпиридин-3-ил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (12.7 мг, 0.0276 ммоль, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.03 мин; МС (ESI положит.): m/z = 460 $[M+H]^+$.

Пример 127.

2-(2-Хлор-4-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

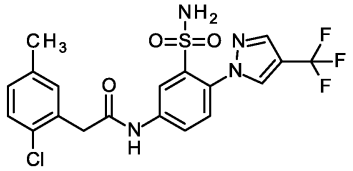


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (9.1 мг, 0.0191 ммоль, выход 10%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 477 $[M+H]^+$.

Пример 128.

2-(2-Хлор-5-метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

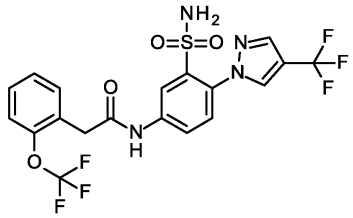


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-5-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (13.7 мг, 0.0290 ммоль, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.25 мин; МС (ESI положит.): m/z = 473 $[M+H]^+$.

Пример 129.

N-{3-Сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-2-[2-(трифторметокси)фенил]ацетамид

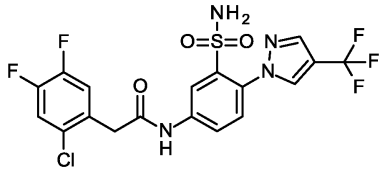


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(трифторметокси)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (9.5 мг, 0.0189 ммоль, выход 9%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.25 мин; МС (ESI положит.): m/z = 509 $[M+H]^+$.

Пример 130.

2-(2-Хлор-4,5-дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

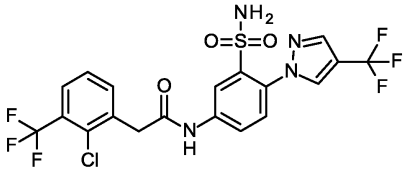


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4,5-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (17.1 мг, 0.0346 ммоль, выход 17%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.24 мин; МС (ESI положит.): m/z = 495 $[M+H]^+$.

Пример 131.

2-[2-Хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил] фенил}ацетамид

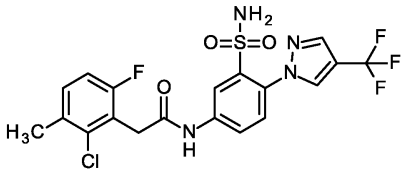


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-хлор-3-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (15.3 мг, 0.0290 ммоль, выход 15%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.28 мин; МС (ESI положит.): m/z = 527 $[M+H]^+$.

Пример 132.

2-(2-Хлор-6-фтор-3-метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

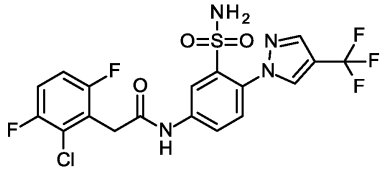


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-6-фтор-3-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (10.9 мг, 0.0222 ммоль, выход 11%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.25 мин; МС (ESI положит.): m/z = 491 $[M+H]^+$.

Пример 133.

2-(2-Хлор-3,6-дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

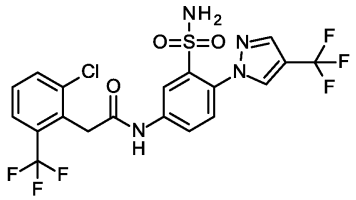


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-3,6-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (16.4 мг, 0.0331 ммоль, выход 17%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 495 $[M+H]^+$.

Пример 134.

2-[2-Хлор-6-(трифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

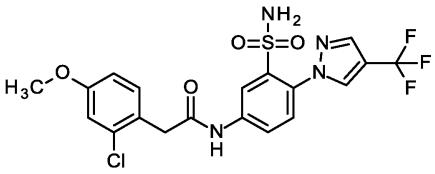


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-хлор-6-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (11.2 мг, 0.0213 ммоль, выход 11%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 527 $[M+H]^+$.

Пример 135.

2-(2-Хлор-4-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

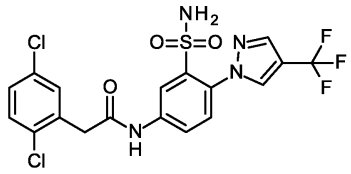


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (17.9 мг, 0.0366 ммоль, выход 18%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 489 $[M+H]^+$.

Пример 136.

2-(2,5-Дихлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

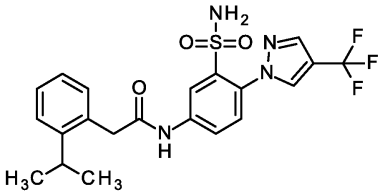


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,5-дихлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (10.3 мг, 0.0209 ммоль, выход 10%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 493 $[M+H]^+$.

Пример 137.

2-(2-Изопропилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

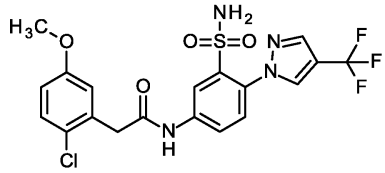


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-изопропилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (19.8 мг, 0.0424 ммоль, выход 21%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.30 мин; МС (ESI положит.): m/z = 467 $[M+H]^+$.

Пример 138.

2-(2-Хлор-5-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

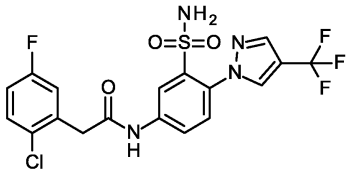


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-5-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (6.7 мг, 0.0137 ммоль, выход 7%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 489 $[M+H]^+$.

Пример 139.

2-(2-Хлор-5-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

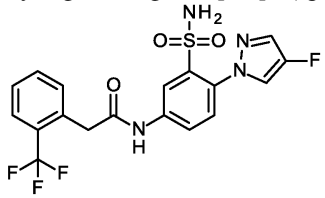


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-5-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (12.6 мг, 0.0264 ммоль, выход 13%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 477 $[M+H]^+$.

Пример 140.

N-[4-(4-Фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид

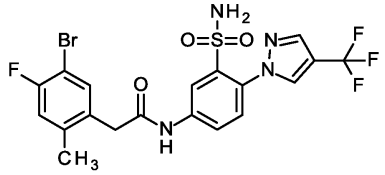


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (11.8 мг, 0.0267 ммоль, выход 13%, чистота 92%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 443 $[M+H]^+$.

Пример 141.

2-(5-Бром-4-фтор-2-метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил] фенил}ацетамид

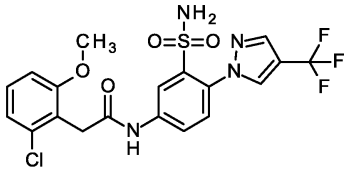


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (5-бром-4-фтор-2-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (19.5 мг, 0.0364 ммоль, выход 18%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.29 мин; МС (ESI положит.): m/z = 535 $[M+H]^+$.

Пример 142.

2-(2-Хлор-6-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

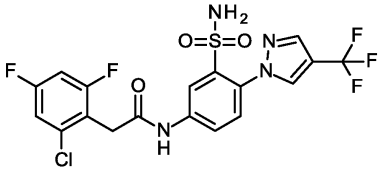


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-6-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (23.8 мг, 0.0487 ммоль, выход 24%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 489 $[M+H]^+$.

Пример 143.

2-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

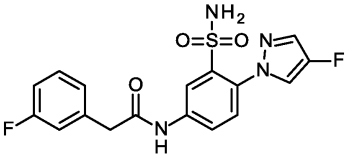


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4,6-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (7.7 мг, 0.0156 ммоль, выход 8%, чистота 91%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.23 мин; МС (ESI положит.): m/z = 495 $[M+H]^+$.

Пример 144.

2-(3-Фторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

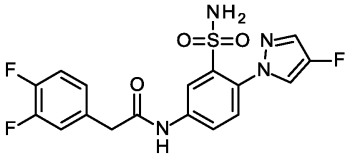


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (12.9 мг, 0.0328 ммоль, выход 16%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 393 $[M+H]^+$.

Пример 145.

2-(3,4-Дифторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

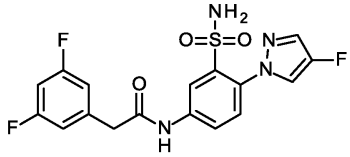


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3,4-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (16.0 мг, 0.0390 ммоль, выход 19%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 411 $[M+H]^+$.

Пример 146.

2-(3,5-Дифторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

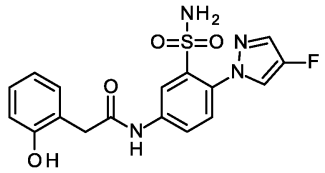


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3,5-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (11.4 мг, 0.0278 ммоль, выход 14%, чистота 81%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 411 $[M+H]^+$.

Пример 147.

N-[4-(4-Фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-гидроксифенил)ацетамид

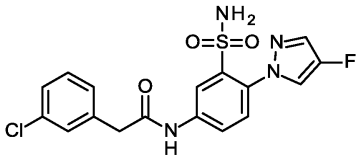


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-гидроксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (8.8 мг, 0.0225 ммоль, выход 11%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.93 мин; МС (ESI положит.): m/z = 391 $[M+H]^+$.

Пример 148.

2-(3-Хлорфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

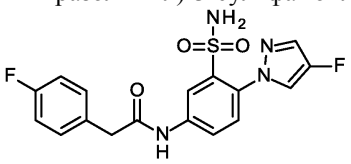


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-хлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (15.2 мг, 0.0372 ммоль, выход 19%, чистота 86%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.11 мин; МС (ESI положит.): m/z = 409 $[M+H]^+$.

Пример 149.

2-(4-Фторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

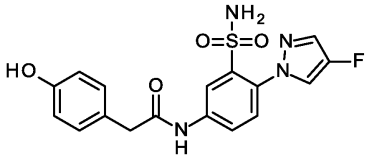


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (20.3 мг, 0.0517 ммоль, выход 26%, чистота 92%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 393 $[M+H]^+$.

Пример 150.

N-[4-(4-Фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-гидроксифенил)ацетамид

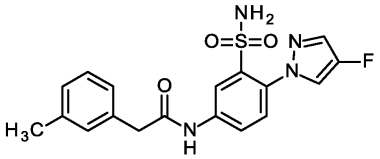


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-гидроксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (13.9 мг, 0.0356 ммоль, выход 18%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.85 мин; МС (ESI положит.): m/z = 391 $[M+H]^+$.

Пример 151.

N-[4-(4-Фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-метилфенил)ацетамид

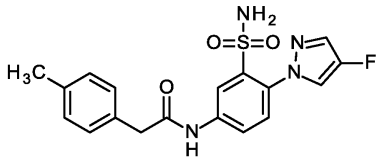


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (6.1 мг, 0.0157 ммоль, выход 8%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин, МС (ESI положит.): m/z = 389 $[M+H]^+$.

Пример 152.

N-[4-(4-Фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метилфенил)ацетамид

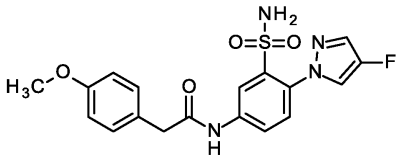


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (11.4 мг, 0.0293 ммоль, выход 15%, чистота 91%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 389 $[M+H]^+$.

Пример 153.

N-[4-(4-Фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метоксифенил)ацетамид

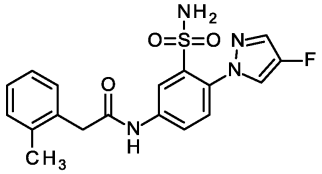


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (21.8 мг, 0.0539 ммоль, выход 27%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.01 мин, МС (ESI положит.): m/z = 405 $[M+H]^+$.

Пример 154.

N-[4-(4-Фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-метилфенил)ацетамид

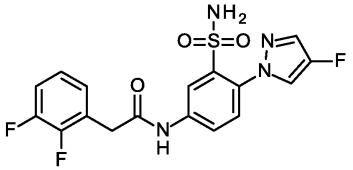


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (18.9 мг, 0.0487 ммоль, выход 24%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин, МС (ESI положит.): m/z = 389 $[M+H]^+$.

Пример 155.

2-(2,3-Дифторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

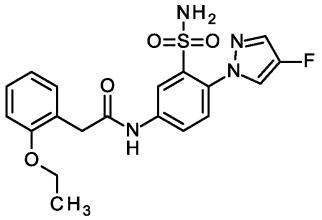


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,3-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (10.4 мг, 0.0253 ммоль, выход 13%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.05 мин; МС (ESI положит.): m/z = 411 $[M+H]^+$.

Пример 156.

2-(2-Этоксифенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

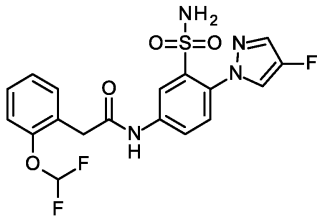


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-этоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (20.2 мг, 0.0483 ммоль, выход 24%, чистота 92%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.10 мин; МС (ESI положит.): m/z = 419 $[M+H]^+$.

Пример 157.

2-[2-(Дифторметокси)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

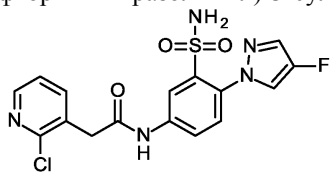


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(дифторметокси)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (14.9 мг, 0.0338 ммоль, выход 17%, чистота 88%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$.

Пример 158.

2-(2-Хлорпиридин-3-ил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

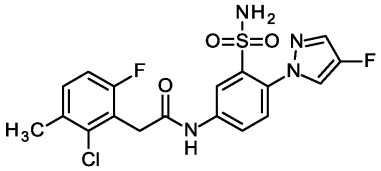


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлорпиридин-3-ил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (7.1 мг, 0.0173 ммоль, выход 9%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.88 мин; МС (ESI положит.): m/z = 410 $[M+H]^+$.

Пример 159.

2-(2-Хлор-6-фтор-3-метилфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

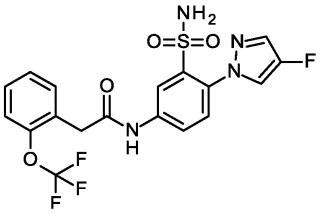


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-6-фтор-3-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (17.7 мг, 0.0401 ммоль, выход 20%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$.

Пример 160.

N-[4-(4-Фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметокси)фенил]ацетамид

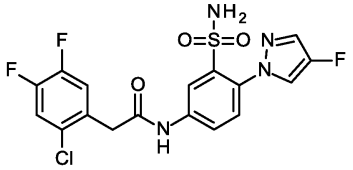


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(трифторметокси)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (16.4 мг, 0.0358 ммоль, выход 18%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

Пример 161.

2-(2-Хлор-4,5-дифторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]

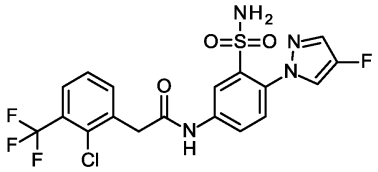


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4,5-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (6.4 мг, 0.0144 ммоль, выход 7%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 445 $[M+H]^+$.

Пример 162.

2-[2-Хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

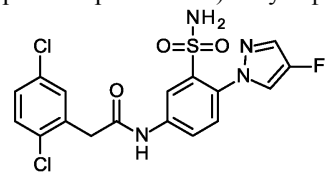


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-хлор-3-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (13.6 мг, 0.0285 ммоль, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 477 $[M+H]^+$.

Пример 163.

2-(2,5-Дихлорфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

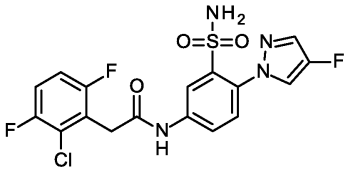


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,5-дихлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (13.8 мг, 0.0311 ммоль, выход 16%, чистота 92%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 443 $[M+H]^+$.

Пример 164.

2-(2-Хлор-3,6-дифторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

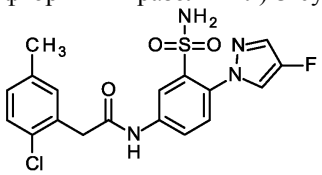


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-3,6-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (19.1 мг, 0.0429 ммоль, выход 22%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.10 мин; МС (ESI положит.): m/z = 445 $[M+H]^+$.

Пример 165.

2-(2-Хлор-5-метилфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

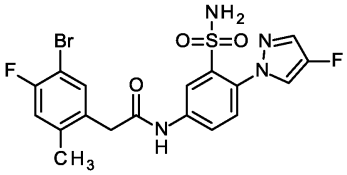


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-5-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (20.6 мг, 0.0487 ммоль, выход 24%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 423 $[M+H]^+$.

Пример 166.

2-(5-Бром-4-фтор-2-метилфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

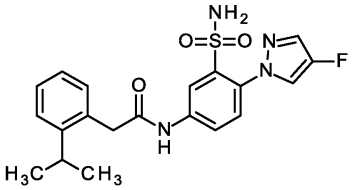


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (5-бром-4-фтор-2-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (13.7 мг, 0.0282 ммоль, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 485 $[M+H]^+$.

Пример 167.

N-[4-(4-Фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-изопропилфенил)ацетамид

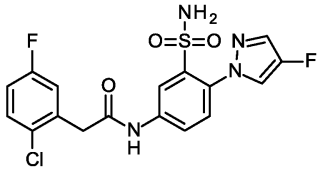


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-изопропилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (21.3 мг, 0.0511 ммоль, выход 26%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 417 $[M+H]^+$.

Пример 168.

2-(2-Хлор-5-фторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

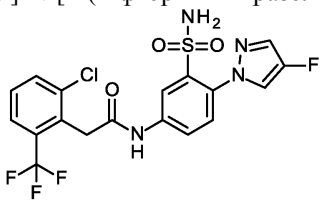


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-5-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (16.7 мг, 0.0391 ммоль, выход 20%, чистота 84%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 427 $[M+H]^+$.

Пример 169.

2-[2-Хлор-6-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

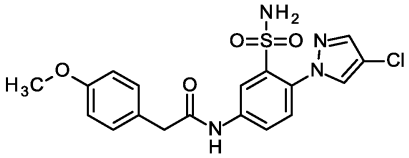


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-хлор-6-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (10.8 мг, 0.0226 ммоль, выход 11%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.16 мин, МС (ESI положит.): m/z = 477 $[M+H]^+$.

Пример 170.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метоксифенил)ацетамид

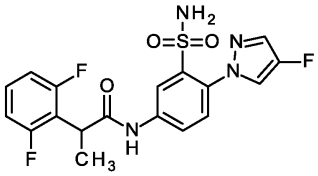


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (12.2 мг, 0.0290 ммоль, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 421 $[M+H]^+$.

Пример 171.

2-(2,6-Дифторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]пропанамид

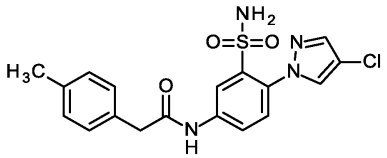


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,6-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (12.2 мг, 0.0287 ммоль, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.11 мин; МС (ESI положит.): m/z = 425 $[M+H]^+$.

Пример 172.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метилфенил)ацетамид

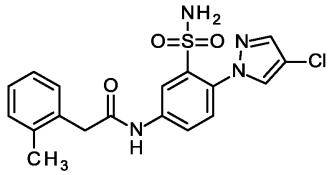


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (8.8 мг, 0.0217 ммоль, выход 11%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин, МС (ESI положит.): m/z = 405 $[M+H]^+$.

Пример 173.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-метилфенил)ацетамид

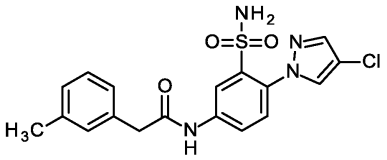


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (13.7 мг, 0.0338 ммоль, выход 17%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 405 $[M+H]^+$.

Пример 174.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-метилфенил)ацетамид

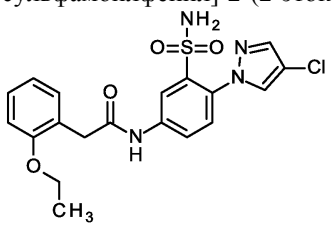


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (27.3 мг, 0.0674 ммоль, выход 34%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 405 $[M+H]^+$.

Пример 175.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-этоксифенил)ацетамид

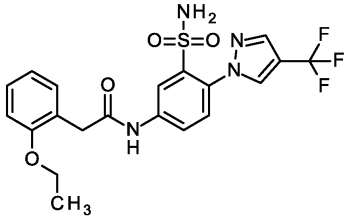


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-этоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (28.3 мг, 0.0651 ммоль, выход 33%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 435 $[M+H]^+$.

Пример 176.

2-(2-Этоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

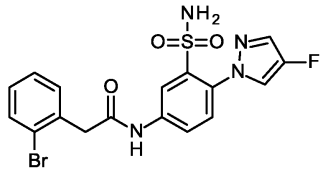


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-этоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (4.9 мг, 0.0105 ммоль, выход 5%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 469 $[M+H]^+$.

Пример 177.

2-(2-Бромфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

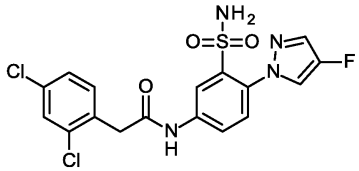


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-бромфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (17.9 мг, 0.0395 ммоль, выход 20%, чистота 91%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 453 $[M+H]^+$.

Пример 178.

2-(2,4-Дихлорфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

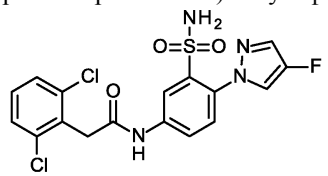


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,4-дихлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (8.3 мг, 0.0187 ммоль, выход 9%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.18 мин; МС (ESI положит.): m/z = 443 $[M+H]^+$.

Пример 179.

2-(2,6-Дихлорфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

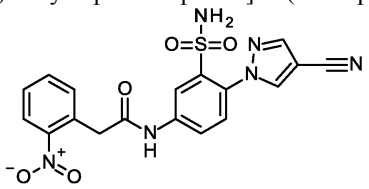


В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,6-дихлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (20.0 мг, 0.0451 ммоль, выход 23%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 443 $[M+H]^+$.

Пример 180.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-нитрофенил)ацетамид

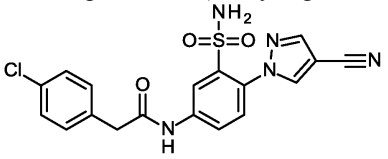


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-нитрофенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (19.0 мг, 0.0446 ммоль, выход 22%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.95 мин; МС (ESI положит.): m/z = 427 $[M+H]^+$.

Пример 181.

2-(4-Хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

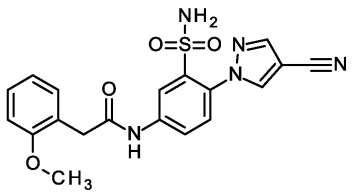


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и 4-хлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (17.8 мг, 0.0428 ммоль, выход 21%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 416 $[M+H]^+$.

Пример 182.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-метоксифенил)ацетамид

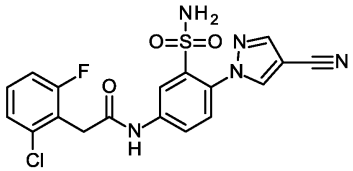


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (24.1 мг, 0.0586 ммоль, выход 29%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.99 мин; МС (ESI положит.): m/z = 412 $[M+H]^+$.

Пример 183.

2-(2-Хлор-6-фторфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

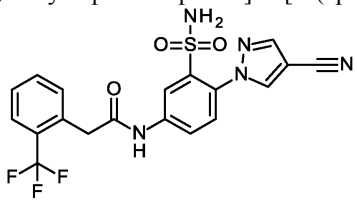


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-6-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (37.3 мг, 0.0860 ммоль, выход 43%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 434 $[M+H]^+$.

Пример 184.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид

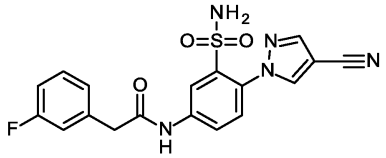


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (28.1 мг, 0.0625 ммоль, выход 31%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 450 $[M+H]^+$.

Пример 185.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-фторфенил)ацетамид

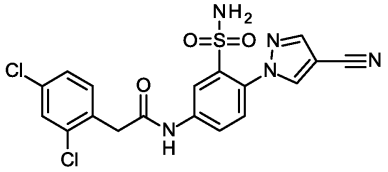


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (24.7 мг, 0.0618 ммоль, выход 31%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.99 мин; МС (ESI положит.): m/z = 400 $[M+H]^+$.

Пример 186.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,4-дихлорфенил)ацетамид

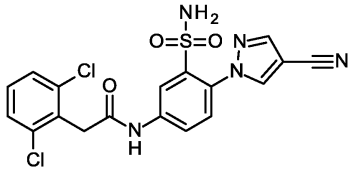


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,4-дихлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (25.9 мг, 0.0575 ммоль, выход 29%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 450 $[M+H]^+$.

Пример 187.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,6-дихлорфенил)ацетамид

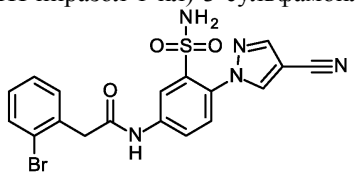


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,6-дихлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (27.8 мг, 0.0617 ммоль, выход 31%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 450 $[M+H]^+$.

Пример 188.

2-(2-Бромфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

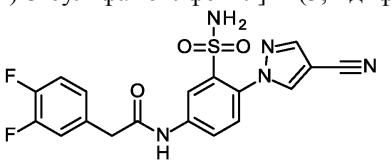


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-бромфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (32.0 мг, 0.0695 ммоль, выход 35%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 460 $[M+H]^+$.

Пример 189.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3,4-дифторфенил)ацетамид

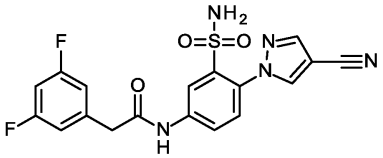


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3,4-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (4.0 мг, 0.00958 ммоль, выход 5%, чистота 86%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.03 мин; МС (ESI положит.): m/z = 418 $[M+H]^+$.

Пример 190.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3,5-дифторфенил)ацетамид

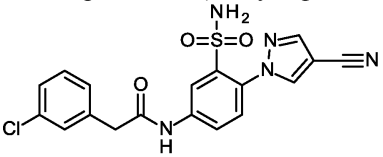


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3,5-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (6.2 мг, 0.0149 ммоль, выход 7%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.03 мин; МС (ESI положит.): m/z = 418 $[M+H]^+$.

Пример 191.

2-(3-Хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

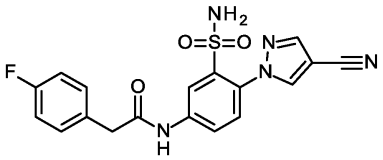


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-хлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (28.6 мг, 0.0688 ммоль, выход 34%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 416 $[M+H]^+$.

Пример 192.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-фторфенил)ацетамид

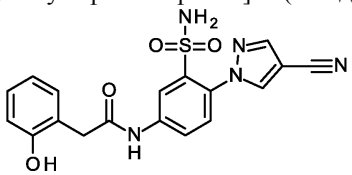


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (8:7 мг, 0.0218 ммоль, выход 11%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0:99 мин; МС (ESI положит.): m/z = 400 $[M+H]^+$.

Пример 193.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-гидроксифенил)ацетамид

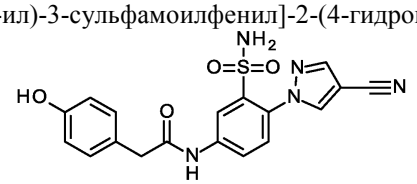


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-гидроксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (18:5 мг, 0.0466 ммоль, выход 23%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0:88 мин; МС (ESI положит.): m/z = 398 $[M+H]^+$.

Пример 194.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-гидроксифенил)ацетамид

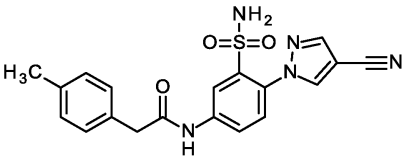


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-гидроксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (14.4 мг, 0.0362 ммоль, выход 18%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0:79 мин; МС (ESI положит.): m/z = 398 $[M+H]^+$.

Пример 195.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метилфенил)ацетамид

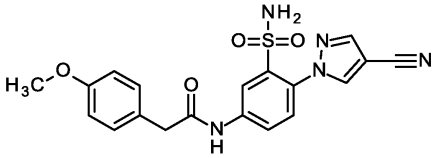


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (27.2 мг, 0.0688 ммоль, выход 34%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 396 $[M+H]^+$.

Пример 196.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метоксифенил)ацетамид

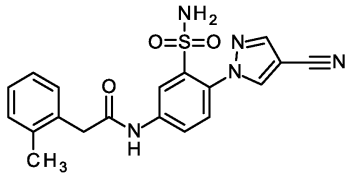


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (25.9 мг, 0.0629 ммоль, выход 31%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.96 мин; МС (ESI положит.): m/z = 412 $[M+H]^+$.

Пример 197.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-метилфенил)ацетамид

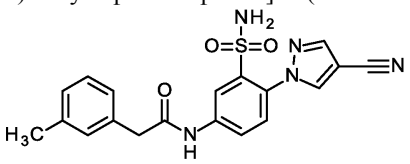


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (14.9 мг, 0.0377 ммоль, выход 19%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.03 мин; МС (ESI положит.): m/z = 396 $[M+H]^+$.

Пример 198.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-метилфенил)ацетамид

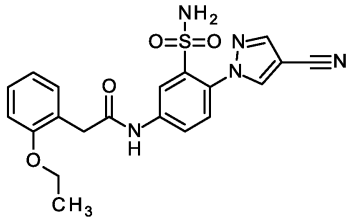


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (22.0 мг, 0.0556 ммоль, выход 28%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 396 $[M+H]^+$.

Пример 199.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-этоксифенил)ацетамид

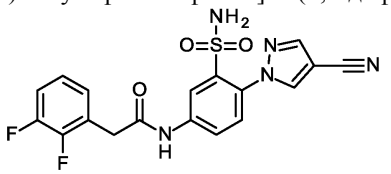


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-этоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (27.6 мг, 0.0649 ммоль, выход 32%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.05 мин; МС (ESI положит.): m/z = 426 $[M+H]^+$.

Пример 200.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,3-дифторфенил)ацетамид

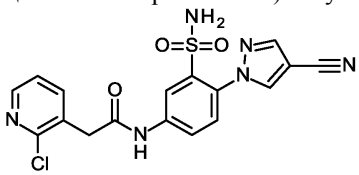


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,3-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (28.0 мг, 0.0671 ммоль, выход 34%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.01 мин; МС (ESI положит.): m/z = 418 $[M+H]^+$.

Пример 201.

2-(2-Хлорпиридин-3-ил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

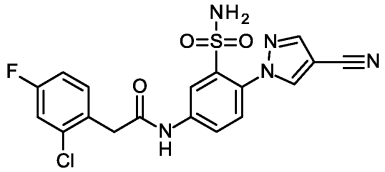


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлорпиридин-3-ил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (20.7 мг, 0.0497 ммоль, выход 25%, чистота 92%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.83 мин; МС (ESI положит.): m/z = 417 $[M+H]^+$.

Пример 202.

2-(2-Хлор-4-фторфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

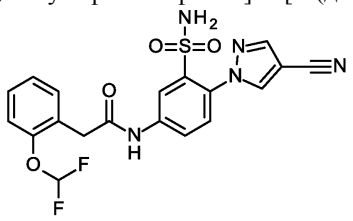


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (23.4 мг, 0.0539 ммоль, выход 27%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.06 мин; МС (ESI положит.): m/z = 434 $[M+H]^+$.

Пример 203.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(дифторметокси)фенил]ацетамид

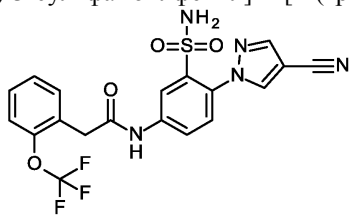


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(дифторметокси)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (28.4 мг, 0.0635 ммоль, выход 32%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.03 мин; МС (ESI положит.): m/z = 448 $[M+H]^+$.

Пример 204.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметокси)фенил]ацетамид

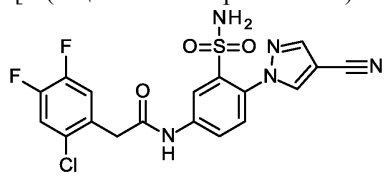


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-(трифторметокси)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (25.1 мг, 0.0539 ммоль, выход 27%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.11 мин; МС (ESI положит.): m/z = 466 $[M+H]^+$.

Пример 205.

2-(2-Хлор-4,5-дифторфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

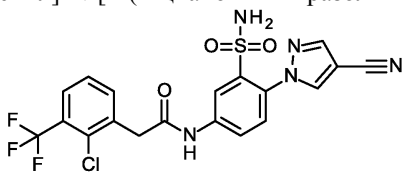


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4,5-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (16.5 мг, 0.0365 ммоль, выход 18%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 452 $[M+H]^+$.

Пример 206.

2-[2-Хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



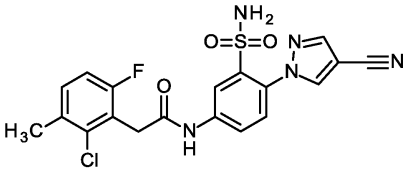
В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-хлор-3-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (14.4 мг, 0.0298 ммоль, выход 15%, чистота

100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 484 $[M+H]^+$.

Пример 207.

2-(2-Хлор-6-фтор-3-метилфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

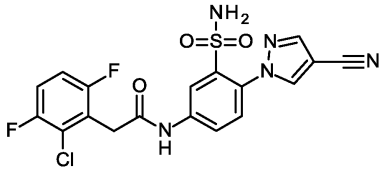


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-6-фтор-3-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (28.1 мг, 0.0627 ммоль, выход 31%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.11 мин; МС (ESI положит.): m/z = 448 $[M+H]^+$.

Пример 208.

2-(2-Хлор-3,6-дифторфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

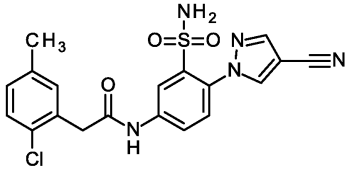


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-3,6-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (6.5 мг, 0.0144 ммоль, выход 7%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.05 мин; МС (ESI положит.): m/z = 452 $[M+H]^+$.

Пример 209.

2-(2-Хлор-5-метилфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

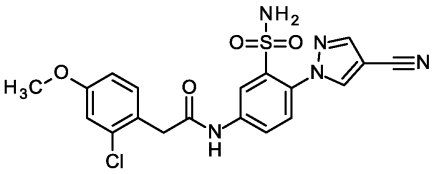


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-5-метилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (19.4 мг, 0.0451 ммоль, выход 23%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.10 мин; МС (ESI положит.): m/z = 430 $[M+H]^+$.

Пример 210.

2-(2-Хлор-4-метоксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

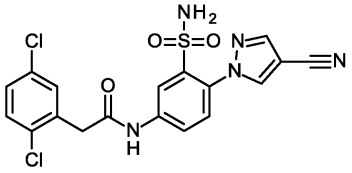


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (14.9 мг, 0.0334 ммоль, выход 17%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 446 $[M+H]^+$.

Пример 211.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,5-дихлорфенил)ацетамид



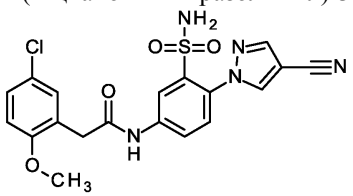
В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,5-дихлорфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль)

превращали в указанное в заголовке соединение (17.1 мг, 0.0380 ммоль, выход 19%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 450 $[M+H]^+$.

Пример 212.

2-(5-Хлор-2-метоксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

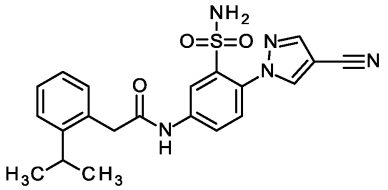


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (5-хлор-2-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (26.8 мг, 0.0601 ммоль, выход 30%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 446 $[M+H]^+$.

Пример 213.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]ацетамид

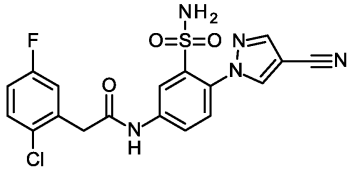


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-изопропилфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (33.3 мг, 0.0786 ммоль, выход 39%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 424 $[M+H]^+$.

Пример 214.

2-(2-Хлор-5-фторфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

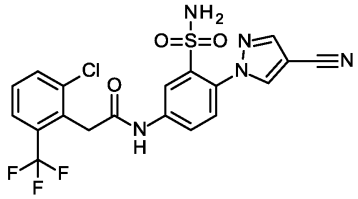


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-5-фторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (23.0 мг, 0.0530 ммоль, выход 27%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.04 мин, МС (ESI положит.): m/z = 434 $[M+H]^+$.

Пример 215.

2-[2-Хлор-6-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

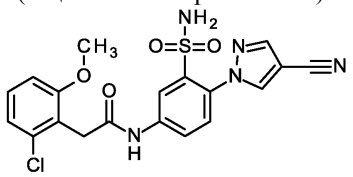


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [2-хлор-6-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (25.0 мг, 0.0517 ммоль, выход 26%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 484 $[M+H]^+$.

Пример 216.

2-(2-Хлор-6-метоксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

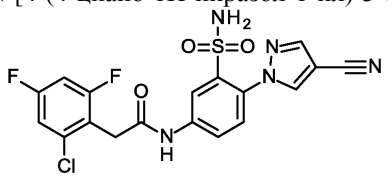


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-6-метоксифенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (7.8 мг, 0.0175 ммоль, выход 9%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.06 мин; МС (ESI положит.): m/z = 446 $[M+H]^+$.

Пример 217.

2-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

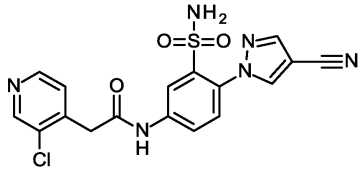


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-4,6-дифторфенил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (18.0 мг, 0.0398 ммоль, выход 20%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 452 $[M+H]^+$.

Пример 218.

2-(3-Хлорпиридин-4-ил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

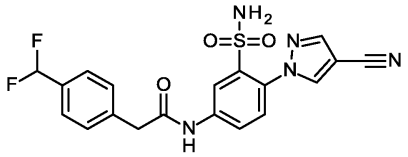


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-хлорпиридин-4-ил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (31.2 мг, 0.0748 ммоль, выход 37%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.81 мин; МС (ESI положит.): m/z = 417 $[M+H]^+$.

Пример 219.

N-[4-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[4-(дифторметил)фенил]ацетамид

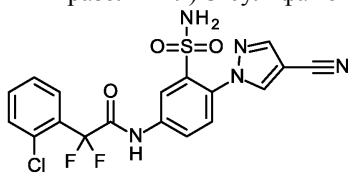


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [4-(дифторметил)фенил]уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (21.8 мг, 0.0505 ммоль, выход 25%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.02 мин; МС (ESI положит.): m/z = 432 $[M+H]^+$.

Пример 220.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2,2-дифторацетамид

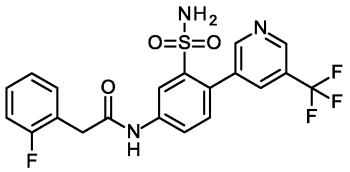


В соответствии с общей методикой GP5.2, 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлорфенил)(дифтор)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (10.9 мг, 0.0241 ммоль, выход 12%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 452 $[M+H]^+$.

Пример 221.

2-(2-Фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид



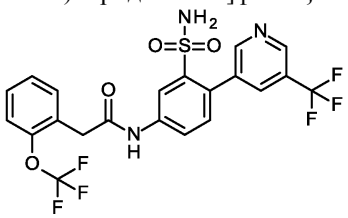
В соответствии с общей методикой GP6, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (47.0 мг, 0.126 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (29.2 мг, 0.189 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (14 мг, 0.0309 ммоль, выход за 2 стадии 25%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.97 мин; МС (ESI положит.): m/z = 454 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.80 (s, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.52 (m, 5H), 7.87 (dd, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

Пример 222.

N-{3-Сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-2-[2-(трифторметокси)фенил]ацетамид



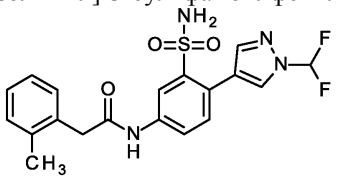
В соответствии с общей методикой GP6, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (47.0 мг, 0.126 ммоль) и [2-(трифторметокси)-фенил]уксусную кислоту (41.7 мг, 0.189 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (14 мг, 0.0270 ммоль, выход за 2 стадии 21%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.11 мин; МС (ESI положит.): m/z = 520 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.85 (s, 2H), 7.34-7.49 (m, 6H), 7.51 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

Пример 223.

N-{4-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-метилфенил)ацетамид

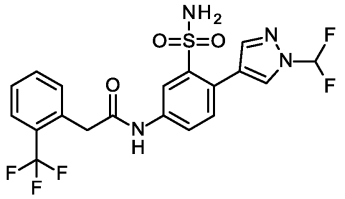


В соответствии с общей методикой GP6, 5-амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (47.0 мг, 0.137 ммоль) и (2-метилфенил)уксусную кислоту (30.8 мг, 0.205 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (13 мг, 0.0309 ммоль, выход за 2 стадии 23%, чистота 97%). ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.93 мин; МС (ESI положит.): m/z = 421 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.72 (s, 2H), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 224.

N-{4-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид



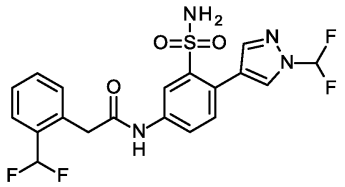
В соответствии с общей методикой GP6, 5-амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (47.0 мг, 0.137 ммоль) и [2-(трифторметил)фенил]-уксусную кислоту (42.0 мг, 0.205 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (14 мг, 0.0295 ммоль, выход за 2 стадии 22%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.00 мин; МС (ESI положит.): m/z = 475 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.97 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).

Пример 225.

2-[2-(Дифторметил)фенил]-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



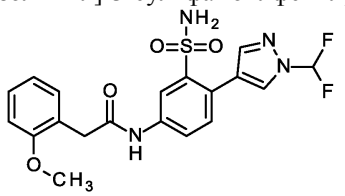
В соответствии с общей методикой GP6, 5-амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (47.0 мг, 0.137 ммоль) и [2-(дифторметил)фенил]уксусную кислоту (38.2 мг, 0.205 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (14 мг, 0.0307 ммоль, выход за 2 стадии 22%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.94 мин; МС (ESI положит.): m/z = 457 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.92 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.30-7.56 (m, 6H), 7.60 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).

Пример 226.

N-{4-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-метоксифенил)ацетамид



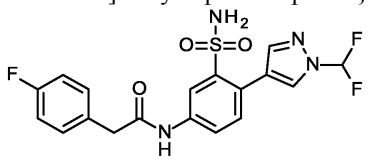
В соответствии с общей методикой GP6.1, 5-амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (47.0 мг, 0.137 ммоль) и (2-метоксифенил)уксусную кислоту (34.1 мг, 0.205 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (15 мг, 0.0344 ммоль, выход за 2 стадии 25%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.89 мин; МС (ESI положит.): m/z = 437 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.67 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.91 (td, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).

Пример 227.

N-{4-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(4-фторфенил)ацетамид

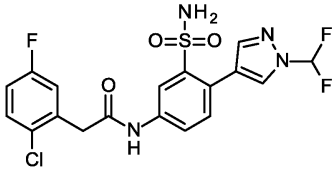


В соответствии с общей методикой GP6.1, 5-амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (47.0 мг, 0.137 ммоль) и (4-фторфенил)уксусную кислоту (31.6 мг, 0.205 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (14 мг, 0.0330 ммоль, выход за 2 стадии 24%, чистота 98%). ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.89 мин; МС (ESI положит.): m/z = 425 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.68 (s, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 4H), 7.46 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 228.

2-(2-Хлор-5-фторфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



В соответствии с общей методикой GP6.1, 5-амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (47.0 мг, 0.137 ммоль) и (2-хлор-5-фторфенил)уксусную кислоту (38.7 мг, 0.205 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (13 мг, 0.0283 ммоль, выход за 2 стадии 21%, чистота 99%).

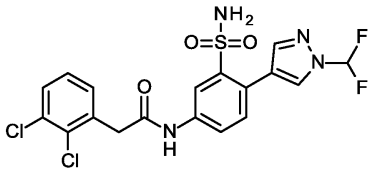
ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.95 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.90 (s, 2H), 7.20 (td, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.46 - 7.53

(m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

Пример 229.

2-(2,3-Дихлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



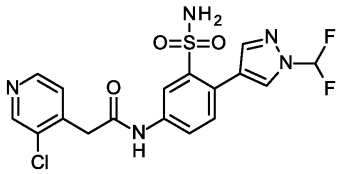
В соответствии с общей методикой GP6.1, 5-амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (47.0 мг, 0.137 ммоль) и (2,3-дихлорфенил)уксусную кислоту (42.1 мг, 0.205 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (14 мг, 0.0295 ммоль, выход за 2 стадии 22%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.02 мин; МС (ESI положит.): m/z = 475 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.97 (s, 2H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.67 (s, 1H).

Пример 230.

2-(3-Хлорпиридин-4-ил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



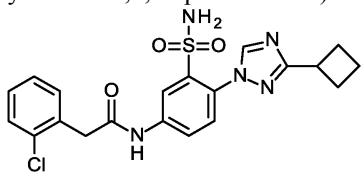
В соответствии с общей методикой GP6.1, 5-амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (47.0 мг, 0.137 ммоль) и (3-хлорпиридин-4-ил)уксусную кислоту (35.2 мг, 0.205 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (11 мг, 0.0249 ммоль, выход за 2 стадии 18%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.72 мин; МС (ESI положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.96 (s, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).

Пример 231.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-циклобутил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



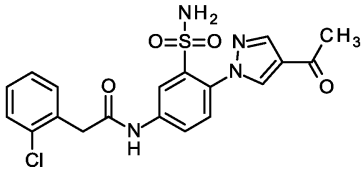
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (350 мг, 0.904 ммоль), 3-циклобутил-1H-1,2,4-триазол (167 мг, 1.36 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (231 мг, 1.36 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (YMC Triart 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (8.8 мг, 0.0197 ммоль, выход за 4 стадии 2%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.03 мин; МС (ESI положит.): m/z = 446 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.85-1.97 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 4H), 3.63 (quin, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.38-7.50 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 232.

N-[4-(4-Ацетил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (350 мг, 0.904 ммоль), 1-(1H-пиразол-4-ил)этанон (149 мг,

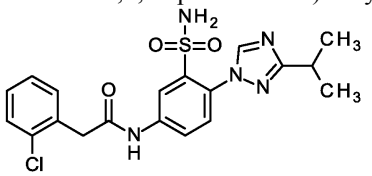
1.36 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (231 мг, 1.36 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (YMC Triart 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (5.4 мг, 0.0125 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.94 мин; МС (ESI положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.44 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.38-7.49 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 233.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-изопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



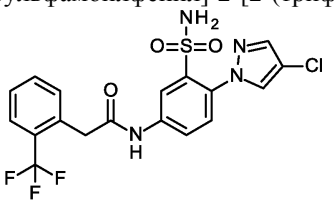
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (350 мг, 0.904 ммоль), 3-изопропил-1H-1,2,4-триазол (51 мг, 1.36 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (231 мг, 1.36 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (YMC Triart 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (16 мг, 0.0369 ммоль, выход за 4 стадии 4%, чистота 96%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.00 мин, МС (ESI положит.): m/z = 434 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.28 (d, 6H), 3.05 (sept., 1H), 3.91 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 234.

N-[4-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид



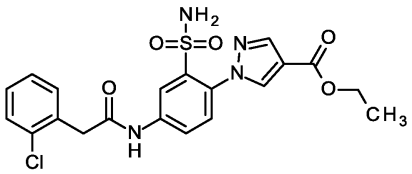
В соответствии с общими методиками GP3.3 и GP4.1, 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (500 мг, 1.18 ммоль) и [2-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (362 мг, 1.77 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (70 мг, 0.153 ммоль, выход за 2 стадии 13%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.99 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.67 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.32-8.38 (m, 2H), 10.78 (s, 1H).

Пример 235.

Этил 1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (1.00 г, 0.645 ммоль), этил 1H-пиразол-4-карбоксилат (544 мг, 3.88 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (661 мг, 3.88 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (YMC Triart 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (22 мг, 0.0475 ммоль, выход за 4 стадии 7%, чистота 98%).

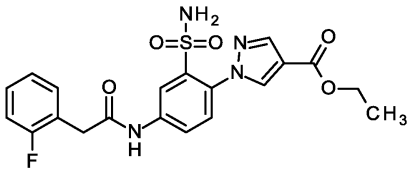
ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.95 мин; МС (ESI положит.): m/z = 463 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.40-

7.49 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 236.

Этил 1-(4-{[(2-фторфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



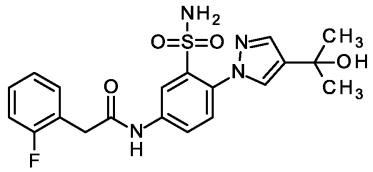
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (1.00 г, 0.645 ммоль), этил 1H-пиразол-4-карбоксилат (544 мг, 3.88 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (596 мг, 3.88 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (YMC Triart 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (28 мг, 0.0627 ммоль, выход за 4 стадии 10%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.92 мин; МС (ESI положит.): m/z = 447 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.16 - 7.22 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.79 (s, 1H).

Пример 237.

2-(2-Фторфенил)-N-{4-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



Раствор 1.4M бромида метилмагния в смеси толуол/тетрагидрофуран (4.8 мл, 6.72 ммоль) медленно добавляли в атмосфере азота при 0°C к раствору этил 1-(4-{[(2-фторфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (250 мг, 0.600 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Перемешивание при 0°C продолжали в течение 2 ч с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и два раза экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме.

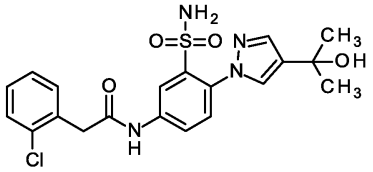
Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) приводила к указанному в заголовке соединению (25 мг, 0.0578 ммоль, выход 10%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.79 мин; МС (ESI положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.45 (s, 6H), 3.79 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

Пример 238.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



Раствор 1.4M бромида метилмагния в смеси толуол/тетрагидрофуран (2.8 мл, 3.89 ммоль) медленно добавляли в атмосфере азота при 0°C к раствору этил 1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (150 мг, 0.324 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Перемешивание при 0°C продолжали в течение 2 ч с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и два раза экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме.

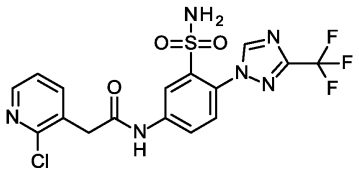
Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) приводила к указанному в заголовке соединению (30 мг, 0.0668 ммоль, выход 21%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.85 мин; МС (ESI положит.): m/z = 449 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.45 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.54 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

Пример 239.

2-(2-Хлорпиридин-3-ил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид



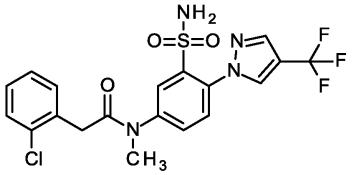
В соответствии с общей методикой GP5.1, 5-амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлорпиридин-3-ил)уксусную кислоту (0.40 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение (4.0 мг, 0.00868 ммоль, выход 4%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.63 мин; МС (ESI положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.97 (s, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.63-7.70 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 9.04-9.06 (m, 1H), 10.95 (s, 1H).

Пример 240.

2-(2-Хлорфенил)-N-метил-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил)ацетамид (200 мг, 0.39 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и порциями обрабатывали гидридом натрия (14.4 мг, 0.39 ммоль, чистота 65%). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин, добавляли 2M раствор йодметана в метил-трет-бутиловом эфире и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали водой и этилацетатом и органическую фазу промывали раствором хлорида аммония и солевым раствором с последующей сушкой над сульфатом натрия. Концентрирование в вакууме приводило к 2-(2-хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил)-N-метилацетамиду, который повторно растворяли в метаноле (1 мл). Добавляли водный раствор аммиака (1 мл, 33%) и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли вторую партию водного раствора аммиака (1 мл, 33%) и перемешивание продолжали в течение выходных дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 0.0592 ммоль, выход 15%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.00 мин; МС (ESI положит.): m/z = 473 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: NMe перекрывается с сигналом воды, 3.55-3.90 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H).

Пример 241 и пример 242.

Трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (81.7 мг, 0.079 ммоль) и ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (42.9 мг, 0.089 ммоль) растворяли в толуоле (1.2 мл), колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли аргоном и после этого нагревали с обратным холодильником (что приводило к коричневому окрашиванию). В отдельной колбе 2-бром-N-[(диметиламино)метилен]-5-нитробензолсульфонамид (600 мг, 1.79 ммоль) и 4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол (294 мг, 2.15 ммоль) растворяли в толуоле (1.2 мл), колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли аргоном и после этого добавляли к горячему раствору катализатора. Добавляли фосфат калия (758 мг, 3.58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи с обратным холодильником. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и два раза промывали солевым раствором с последующей сушкой над сульфатом натрия. Концентрирование в вакууме приводило к получению сырой смеси двух региоизомеров, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение из предыдущей стадии повторно растворяли в метаноле (9 мл), добавляли палладий на древесном угле (90 мг, нагрузка 10%) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч в атмосфере водорода. Катализатор удаляли путем фильтрования с последующим концентрированием в вакууме.

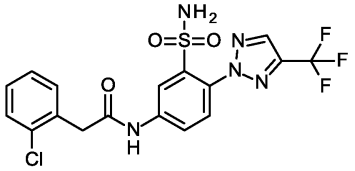
Сырое промежуточное соединение повторно растворяли в ДМФА (10 мл). Добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (383 мг, 2.25 ммоль), HATU (855 мг, 2.25 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (775 мг, 5.99 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакци-

онную смесь концентрировали в вакууме, и экстрагировали дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия с последующим фильтрованием и концентрированием в вакууме.

Промежуточное соединение из предыдущей стадии повторно растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли водный раствор аммиака (2.5 мл, 33%) с последующим перемешиванием в течение ночи. Добавляли вторую партию водного раствора аммиака (2 мл, 33%) и реакционную смесь снова перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением двух региоизомеров, 2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}-ацетамида (17 мг, 0.0370 ммоль, выход 2%, чистота 85%) и 2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамида (11 мг, 0.0239 ммоль, выход 1%, чистота 90%), которые можно было разделить в условиях данной ВЭЖХ.

Пример 241.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид

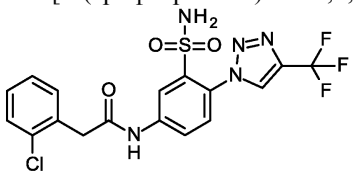


ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.18 мин; МС (ESI положит.): m/z = 460 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.93 (s, 2H), 7.30-7.48 (m, 6H), 7.75 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).

Пример 242.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид

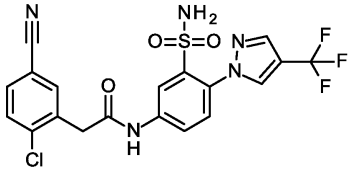


ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 460 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.92 (s, 1H).

Пример 243.

2-(2-Хлор-5-цианофенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид (50 мг, 0.11 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (0.25 мл) и порциями обрабатывали N-йодсукцинимидом (111 мг, 0.28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем при 65°C в течение 3.5 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и реакционную смесь промывали 10% водным раствором тиосульфата натрия с последующей нейтрализацией (до pH8) водным раствором бикарбоната натрия и еще одной стадией промывания водой. Затем органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме.

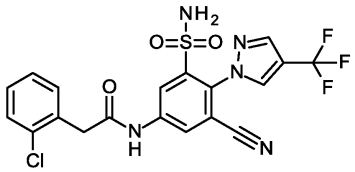
Продукт повторно растворяли в ДМСО (0.5 мл) в трубке высокого давления, добавляли цианид меди(I) (14.6 мг, 0.16 ммоль) и N,N-диметилэтилендиамин (14.4 мг, 0.16 ммоль) и герметизированную трубку высокого давления нагревали при 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)), с последующей второй препаративной ВЭЖХ (Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм, этанол/гексан + 0.1 об.% диэтиламина) и третьей препаративной ВЭЖХ (Chiralpak IE 5 мкм 250×30 мм, этанол/гексан + 0.1 об.% диэтиламина) с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 0.0103 ммоль, выход 9%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 484 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ [м.д.]: 3.84 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H).

Пример 244.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-циано-5-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил)ацетамид (51.4 мг, 0.10 ммоль), N-циано-4-метил-N-фенилбензолсульфонамид, (54.5 мг, 0.20 ммоль), гексафторантимонат трис-(ацетонитрил)пентаметилциклопентадиенилродия(III) (8.3 мг, 0.01 ммоль) и карбонат серебра (11.0 мг, 0.04 ммоль) вносили в трубку высокого давления, и ее наполняли аргоном с последующим добавлением диоксана (0.5 мл). Трубку герметизировали и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение ночи. Добавляли воду и реакционную смесь два раза экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) с получением 2-(2-хлорфенил)-N-(3-циано-5-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил)ацетамида.

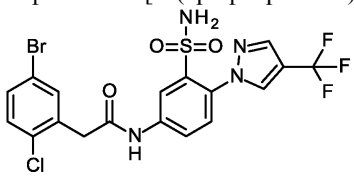
Это промежуточное соединение повторно растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли водный раствор аммиака (1 мл, 25%) с последующим перемешиванием при 50°C в течение ночи, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (6.3 мг, 0.0130 ммоль, выход 13%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.81 мин; МС (ESI положит.): m/z = 484 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ [м.д.]: 3.92 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.66 (d, 1H).

Пример 245.

2-(5-Бром-2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



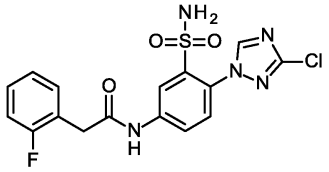
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид (100 мг, 0.22 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте, добавляли N-бромсукцинимид (48.4 мг, 0.27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Добавляли вторую партию N-бромсукцинимида (19.4 мг, 0.11 ммоль) и реакционную смесь снова перемешивали при 60°C в течение ночи. Добавляли воду (1 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (1 мл) и реакционную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Chiralpak ID 5 мкм 250×30 мм, этанол/гексан + 0.1% трифторуксусной кислоты) и еще одной стадией промывания 1M HCl давала 2-(5-бром-2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид (8.3 мг, 0.0154 ммоль, выход 7%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 537/539 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.93 (s, 2H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).

Пример 246.

N-[4-(3-Хлор-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.5, GP3.3 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (161 мг, 1.03 ммоль), 3-хлор-1H-1,2,4-триазол (201 мг, 1.56 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (273 мг, 1.77 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей второй препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) и третьей препаративной ВЭЖХ (YMC Triart C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (13 мг, 0.0317 ммоль, выход

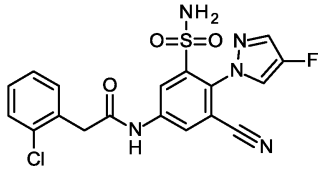
за 4 стадии 3%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.66 мин; МС (ESI положит.): m/z = 410 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.82 (s, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 2H), 7.54-7.66 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).

Пример 247.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-циано-4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилфенил]ацетамид



2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)фенил]ацетамид (51.4 мг, 0.11 ммоль), N-циано-4-метил-N-фенилбензолсульфонамид, (58.7 мг, 0.22 ммоль), гексафторантимонат трис-(ацетонитрил)пентаметилциклопентадиенилродия(III) (8.3 мг, 0.01 ммоль) и карбонат серебра (11.9 мг, 0.04 ммоль) вносили в трубку высокого давления, и ее наполняли аргоном с последующим добавлением диоксана (0.5 мл). Трубку герметизировали и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение ночи. Добавляли воду и реакционную смесь два раза экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2-хлорфенил)-N-[3-циано-5-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}-4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)фенил]ацетамида.

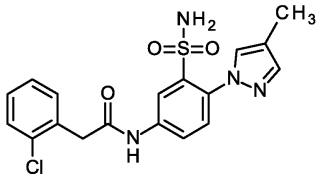
Это промежуточное соединение повторно растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли водный раствор аммиака (2 мл) с последующим перемешиванием при 50°C в течение ночи. Добавляли воду и реакционную смесь три раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) приводила к получению указанного в заголовке соединения (4.9 мг, 0.0113 ммоль, выход 10%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 434 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).

Пример 248.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



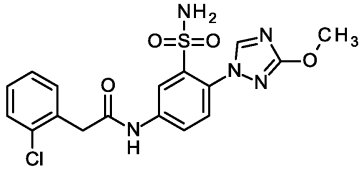
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил}ацетамид (170 мг, 306 мкмоль) растворяли в дихлорметане (8 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (142 мкл, 1.84 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (71 мкл, 0.92 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, выход 21%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.02 мин; МС (ESI положит.): m/z = 405 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.10 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

Пример 249.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-метокси-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(3-метокси-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил}ацетамид (17 мг, 18 мкмоль, чистота 60%) растворяли в дихлорметане (0.8 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (13.7 мкл, 178 мкмоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (13.7 мкл, 178

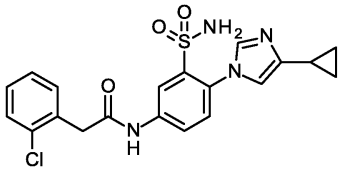
мкмоль) и перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (4.3 мг, выход 47%, чистота 82%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.73 мин; МС (ESI положит.): m/z = 422 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.26 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

Пример 250.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



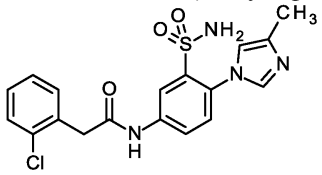
2-(2-Хлорфенил)-N-{4-(4-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}ацетамид (35.0 мг, 60.2 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1.6 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (231 мкл, 3.0 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 48 ч. Добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (13.7 мкл, 178 мкмоль) и перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (13.4 мг, выход 51%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод D): Rt = 0.84 мин; МС (ESI положит.): m/z = 431 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

Пример 251.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



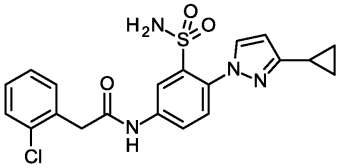
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил}ацетамид (69.5 мг, 125 мкмоль) растворяли в дихлорметане (4.0 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (480 мкл, 6.3 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 22%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.74 мин; МС (ESI положит.): m/z = 405 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.14 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

Пример 252.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

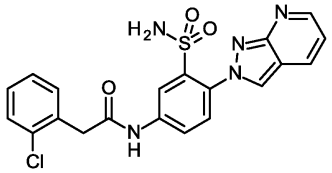


2-(2-Хлорфенил)-N-{4-(3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-фенил}ацетамид (306 мг, 527 мкмоль) растворяли в дихлорметане (6.8 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (410 мкл, 5.3 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 5%, чистота 90%). ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 431 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 0.69 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.98 (m,), 3.89 (s, 2H), 6.23 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

Пример 253.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



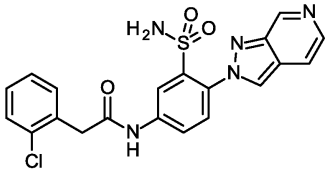
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил}ацетамид (751 мг, 863 мкмоль, чистота 68%) растворяли в дихлорметане (11 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (2.0 мл, 26 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 48 ч. Добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (2.66 мл, 34.5 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (41 мг, выход 11%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.99 мин; МС (ESI положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.93 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 10.83 (s, 1H).

Пример 254.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



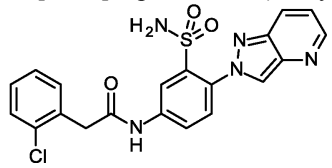
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)фенил}ацетамид (1.09 г, 1.84 ммоль) растворяли в дихлорметане (24 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.4 мл, 18 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, выход 26%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.78 мин; МС (ESI положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.94 (s, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).

Пример 255.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



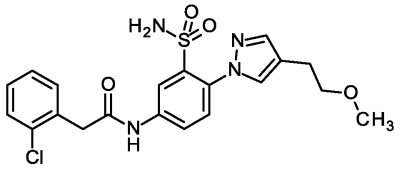
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)фенил}ацетамид (405 мг, 171 мкмоль, чистота 25%) растворяли в дихлорметане (2.2 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (790 мкл, 10 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 25%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.97 мин; МС (ESI положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.93 (s, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.82 (ddd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 10.86 (s, 1H).

Пример 256.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-[4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид (551 мг, 570 мкмоль, чистота 62%) растворяли в дихлорметане (7.3 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (2.2 мл, 28 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (203 мг, выход 74%, чистота 94%).

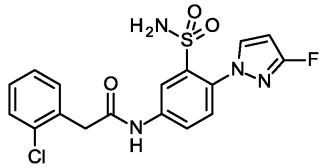
ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.02 мин; МС (ESI положит.): m/z = 449 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.72 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.33 (m, 2H),

7.45 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

Пример 257.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



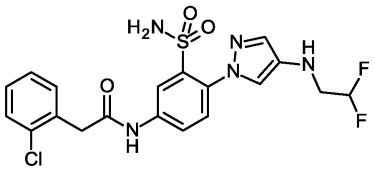
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)фенил}ацетамид (840 мг, 601 мкмоль, чистота 40%) растворяли в дихлорметане (7.7 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (2.3 мл, 30 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, выход 14%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.93 мин; МС (ESI положит.): m/z = 409 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.90 (s, 2H), 6.26 (dd, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.79 (s, 1H).

Пример 258.

2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{4-[(2,2-дифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид



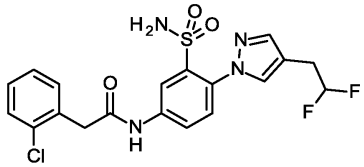
2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{4-[(2,2-дифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил)ацетамид (190 мг, 184 мкмоль, чистота 60%) растворяли в дихлорметане (2.4 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (710 мкл, 9.2 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, выход 14%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.97 мин; МС (ESI положит.): m/z = 470 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.34 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.18 (t, 1H), 6.12 (tt, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

Пример 259.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



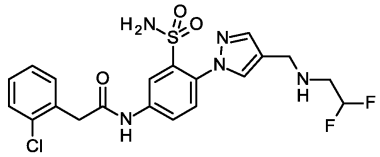
2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}ацетамид (336 мг, 222 мкмоль, чистота 40%) растворяли в дихлорметане (4.3 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (860 мкл, 11 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, выход 62%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 455 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.12 (td, 2H), 6.22 (tt, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

Пример 260.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-{[(2,2-дифторэтил)амино]метил}-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



трет-Бутил {[1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил)-1H-пиразол-4-ил]метил} (2,2-дифторэтил)карбамат (75.0 мг, 102 мкмоль) растворяли в дихлорметане (3.0 мкл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (390 мкл, 5.1 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью

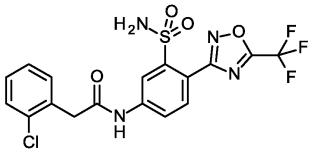
ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, выход 16%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.79 мин; МС (ESI положит.): m/z = 484 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.87 (td, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 6.01 (tt, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

Пример 261.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}ацетамид



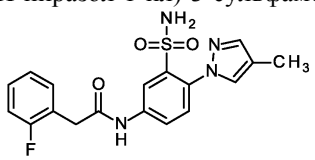
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}ацетамид (112 мг, 156 мкмоль, чистота 85%) растворяли в дихлорметане (3.0 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (600 мкл, 7.8 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, выход 10%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.93 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 10.90 (s, 1H).

Пример 262.

2-(2-Фторфенил)-N-[4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



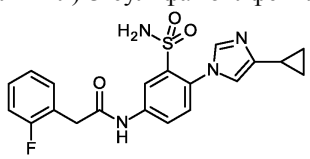
N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид (599 мг, чистота 65%, 1.003 ммоль) растворяли в дихлорметане (29 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (514 мкл, 6.67 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (257 мкл, 334 мкмоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, чистота 96%).

ЖХ-МС (метод D): Rt = 1.02 мин; МС (ESI положит.): m/z = 389 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.09 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

Пример 263.

N-[4-(4-Циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



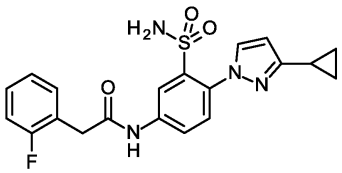
N-{4-(4-Циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид (50.0 мг, 44.3 мкмоль, чистота 50%) растворяли в дихлорметане (280 мкл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (170 мкл, 2.2 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (2.3 мг, выход 11%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.74 мин; МС (ESI положит.): m/z = 415 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

Пример 264.

N-[4-(3-Циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



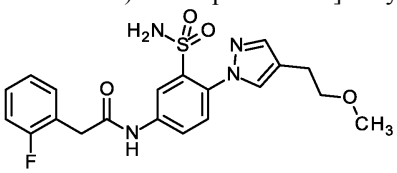
N-{4-(3-Циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамидацетамид (507 мг, 494 мкмоль, чистота 55%) растворяли в дихлорметане (3.2 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (230 мкл, 3.0 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (799 мкл, 10.4 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 4 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, выход 53%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 415 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 0.69 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 6.24 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

Пример 265.

2-(2-Фторфенил)-N-{4-[4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



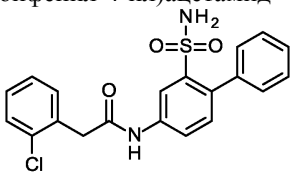
N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-[4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид (500 мг, 566 мкмоль, чистота 66%) растворяли в дихлорметане (7.3 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (2.2 мл, 28 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (197 мг, выход 72%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.06 мин; МС (ESI положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.72 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

Пример 266.

2-(2-Хлорфенил)-N-(2-сульфамоилбифенил-4-ил)ацетамид



2-Хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (300 мг, 776 мкмоль) и фенилбороновую кислоту (113 мг, 931 мкмоль) растворяли в ДМФА (10 мл) с последующим добавлением дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (127 мг, 155 мкмоль) и водн. раствора карбоната калия (1.2 мл, 1.0 M, 1.2 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 120°C в микроволновой печи. После этого добавляли этилацетат и промывали водой. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат 1/1) с получением N-(2,4-диметоксибензил)-4-нитробифенил-2-сульфонамида массой 260 мг (чистота 99%, выход 78%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.33 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 427 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.62 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 6.28-6.37 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H).

N-(2,4-диметоксибензил)-4-нитробифенил-2-сульфонамид (260 мг, 607 мкмоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 6.46 мг, 60.7 мкмоль). Колбу вакуумировали и наполняли водородом (1 бар) и перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

4-Амино-N-(2,4-диметоксибензил)бифенил-2-сульфонамид (90.0 мг, 226 мкмоль) растворяли в ДМФА (4.0 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (46.2 мг, 271 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (190 мкл, 1.1 ммоль) и HATU (129 мг, 339 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

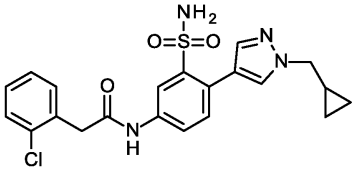
2-(2-Хлорфенил)-N-{2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]бифенил-4-ил}ацетамид (490 мг, 889 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и обрабатывали трифлатной кислотой (2.0 мл, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель упаривали и сырой продукт растворяли в этилацетате и добавляли водный раствор NaOH/NaCl (30 г/5 г в 90 г воды). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ хроматографии (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, чистота 97%, выход за 3 стадии 12%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 401 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.89 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 5H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.60 (s, 1H).

Пример 267.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (200 мг, 436 мкмоль), 1-(циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (216 мг, 872 мкмоль), дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (15.3 мг, 21.8 мкмоль), фторид калия (50.7 мг, 872 мкмоль) и трифенилфосфин (5.72 мг, 21.8 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (3.6 мл). После этого добавляли фторид калия (50.7 мг, 872 мкмоль) и водный раствор карбоната калия (540 мкл, 2.0 М, 1.1 ммоль) и раствор продували аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали в течение 3 ч при 80°C. Сырой продукт фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

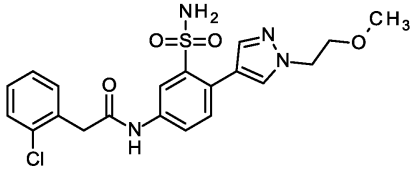
2-(2-Хлорфенил)-N-(4-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)ацетамид (240 мг, 480 мкмоль) растворяли в метаноле (4.9 мл) и добавляли 32% водн. раствор гидроксида натрия (210 мкл, 7.2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C до завершения реакции и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт распределяли между дихлорметаном и водой, органические фазы объединяли и сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением конечного соединения (9.20 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 4%)

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.00 мин; МС (ESI положит.): m/z = 445 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=0.30-0.43 (m, 2H), 0.50-0.59 (m, 2H), 1.21-1.34 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.99 (d, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.78-7.86 (m, 1H), 8.01-8.09 (m, 1H), 8.28-8.35 (m, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 268.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



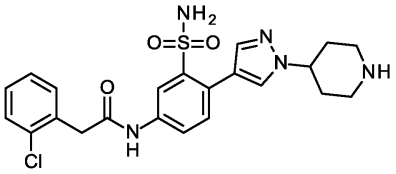
5-Амино-2-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид (190 мг, 641 мкмоль) растворяли в ДМФА (4.5 мл) и добавляли HATU (390 мг, 1.03 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (560 мкл, 3.2 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (131 мг, 769 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. После этого добавляли воду и дихлорметан, фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана. Растворители удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (70.0 мг, чистота 95%, выход 23%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.92 мин; МС (ESI положит.): m/z = 449 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.24 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.56 (s, 1H).

Пример 269.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



трет-Бутил 4-[4-(4-амино-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (190 мг, 451 мкмоль) растворяли в ДМФА (3.2 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (92.3 мг, 541 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (390 мкл, 2.3 ммоль) и HATU (274 мг, 721 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу промывали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

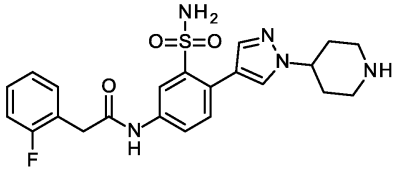
трет-Бутил 4-[4-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (260 мг, 453 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2.7 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1.7 мл, 23 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт два раза перегоняли совместно с толуолом. Указанное в заголовке чистое соединение получали после ВЭЖХ очистки (сначала: Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%); затем Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (2.6 мг, чистота 96%, выход за 3 стадии 2%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.87 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 472 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.87-2.03 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.73-2.86 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.25-4.38 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.29-8.36 (m, 2H), 10.61 (s, 1H).

Пример 270.

2-(2-Фторфенил)-N-{4-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



трет-Бутил 4-[4-(4-амино-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (190 мг, 451 мкмоль) растворяли в ДМФА (3.7 мл) и добавляли (2-фторфенил)уксусную кислоту (83.4 мг, 541 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (390 мкл, 2.3 ммоль) и HATU (274 мг, 721 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Затем добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

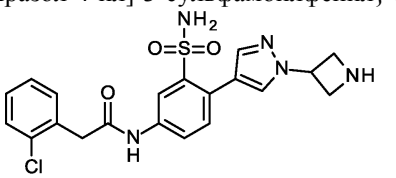
трет-Бутил 4-[4-(4-{[(2-фторфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (250 мг, 448 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2.6 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1.7 мл, 22 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт два раза перегоняли совместно с толуолом. Указанное в заголовке чистое соединение получали после ВЭЖХ очистки (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (13.6 мг, чистота 90%, выход за 3 стадии 12%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.81 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 456 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.74-1.96 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.17-4.32 (m, 1H), 7.13-7.23 (m, 4H), 7.26-7.48 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.51-10.61 (m, 1H).

Пример 271.

N-{4-[1-(Азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид



2-Хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (170 мг, 583 мкмоль) и трет-бутил 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (305 мг, 874 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (7.8 мл) и добавляли дихлорид бис-

(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (20.5 мг, 29.1 мкмоль), трифенилфосфин (7.64 мг, 29.1 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (730 мкл, 2.0 М, 1.5 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали при 80°С в течение 16 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

трет-Бутил 3-[4-(4-нитро-2-сульфамоилфенил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (250 мг, 590 мкмоль) растворяли в смеси ТГФ (59 мл)/метанол (50 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 64.1 мг, 602 мкмоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

трет-Бутил 3-[4-(4-амино-2-сульфамоилфенил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (230 мг, 585 мкмоль) растворяли в ДМФА (4.1 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (120 мг, 701 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (510 мкл, 2.9 ммоль) и HATU (356 мг, 935 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°С в течение 18 ч. Затем добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

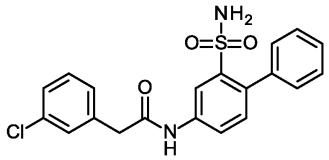
трет-Бутил 3-[4-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (150 мг, 275 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1.6 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1.1 мл, 14 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Добавляли дихлорметан и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт перегоняли совместно с толуолом и чистый продукт получали после очистки с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (4.90 мг, чистота 90%, выход за 3 стадии 4%).

ЖХ-МС (метод I): Rt = 1.05 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 444 $[M-H]^-$.

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.87 (s, 2H), 3.94-4.04 (m, 2H), 4.07-4.18 (m, 2H), 5.23-5.35 (m, 1H), 7.09-7.28 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.76-7.88 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.28-8.38 (m, 2H), 10.61 (s, 1H).

Пример 272.

2-(3-Хлорфенил)-N-(2-сульфамоилбифенил-4-ил)ацетамид



4-Амино-N-(2,4-диметоксибензил)бифенил-2-сульфонамид (75.0 мг, 188 мкмоль) растворяли в ДМФА (1.5 мл) и добавляли (3-хлорфенил)уксусную кислоту (38.5 мг, 226 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (160 мкл, 940 мкмоль) и HATU (107 мг, 282 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

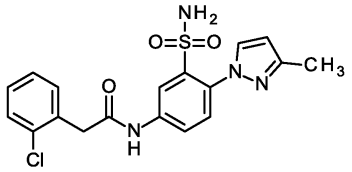
2-(3-Хлорфенил)-N-{2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]бифенил-4-ил}ацетамид (340 мг, 617 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1.9 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1.9 мл, 24 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт растворяли в этилацетате и промывали водным раствором гидроксида натрия/хлорида натрия (30 г/5 г в 90 г воды). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (41.7 мг, чистота 98%, выход за 2 стадии 17%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.16 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 399 $[M-H]^-$.

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.73 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.29-7.40 (m, 8H), 7.43 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 273.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



2-Хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 3-метил-1H-пиразол (159 мг, 1.94 ммоль) и карбонат калия (536 мг, 3.88 ммоль) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

N-2,4-Диметоксибензил)-2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.16 ммоль) растворяли в смеси этилацетат/этанол (1/1, 40 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 123 мг, 116 мкмоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

5-Амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид (410 мг, 1.02 ммоль) растворяли в ДМФА (30 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (209 мг, 1.22 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (890 мкл, 5.1 ммоль) и HATU (799 мг, 2.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 80 мг конечного продукта (выход за 3 стадии 14%).

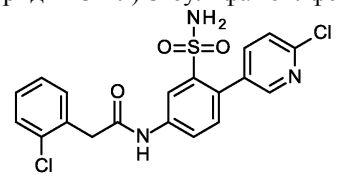
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил}ацетамид (80.0 мг, 144 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2.0 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1.5 мл, 19 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и указанное в заголовке чистое соединение получали после очистки с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (9.00 мг, чистота 95%, выход 15%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.98 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 403 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=2.27 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.31 (d, 1H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.86-8.08 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

Пример 274.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



2-Бром-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (632 мг, 1.88 ммоль) и 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (450 мг, 1.88 ммоль) растворяли в н-пропаноле (35 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (66.1 мг, 93.9 мкмоль) и трифенилфосфин (24.6 мг, 93.9 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (5.6 мл, 1.0 M, 5.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-(6-Хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (660 мг, 1.79 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли платину на древесном угле (нагрузка 5%, 698 мг, 179 мкмоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2 ч. Платину на древесном угле (698 мг, 179 мкмоль) добавляли снова и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

5-Амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид (630 мг, 1.86 ммоль) растворяли в ДМФА (25 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (381 мг, 2.23 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (1.6 мл, 9.3 ммоль) и HATU (1.41 г, 3.72 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли воду и этилацетат. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, 2% градиент этанола в дихлорметане) с получением 100 мг конечного продукта (выход за 3 стадии 11%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.15 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 489 $[M-H]^-$.

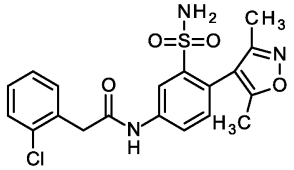
2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]-сульфамоил}фенил]ацетамид (100 мг, 204 мкмоль) растворяли в метаноле (30 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (30 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (4.90 мг, чистота 95%, выход 5%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.01 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 434 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.90 (s, 2H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.84 (δ, 2H), 8.36 (dd, 2H), 10.70 (s, 1H).

Пример 275.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



2-Бром-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (400 мг, 1.19 ммоль) и (3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)бороновую кислоту (335 мг, 2.38 ммоль) растворяли в н-пропаноле (110 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (41.9 мг, 59.5 мкмоль), трифенилфосфин (21.6 мг, 59.5 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (1.8 мл, 2.0 M, 3.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с метанолом и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

2-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-5-нитробензолсульфонамид (450 мг, 1.51 ммоль) растворяли в метаноле (69 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 164 мг, 1.54 ммоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

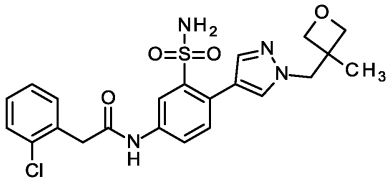
5-Амино-2-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)бензолсульфонамид (200 мг, 748 мкмоль) растворяли в ДМФА (5.3 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (153 мг, 898 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (620 мкл, 3.7 ммоль) и HATU (455 мг, 1.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч, затем добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. После ВЭЖХ очистки получали чистый продукт (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (28.4 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 9%).

ЖХ-МС (метод J): Rt = 0.99 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 418 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.94 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.67 (s, 1H).

Пример 276.

2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{1-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (225 мг, 490 мкмоль) и 1-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (273 мг, 981 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (9.0 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (17.3 мг, 24.5 мкмоль), трифенилфосфин (6.43 мг, 24.5 мкмоль) и фторид калия (6.55 мг, 113 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (610 мкл, 2.0 M, 1.2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в

течение 1 ч в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

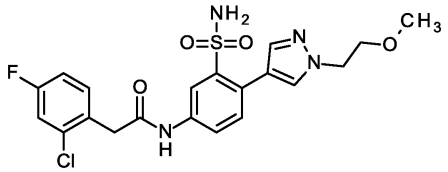
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-{1-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-1H-пиразол-4-ил}фенил)ацетамид (270 мг, 509 мкмоль) растворяли в метаноле (5.2 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (300 мкл) при 50°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (20.8 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 8%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.99 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 473 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.17 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.61 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.26-7.39 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

Пример 277.

2-(2-Хлор-4-фторфенил)-N-{4-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



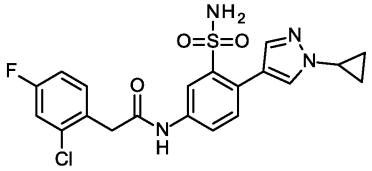
N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлор-4-фторфенил)ацетамид (250 мг, 524 мкмоль) и 1-(2-метоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (264 мг, 1.05 ммоль) растворяли в н-пропаноле (9.6 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (18.5 мг, 26.2 мкмоль) и трифенилфосфин (6.88 мг, 26.2 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (660 мкл, 2.0 M, 1.3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч (5 бар/25 Вт). После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (37.8 мг, чистота 95%, выход 15%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.93 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 465 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.25 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.23 (td, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 278.

2-(2-Хлор-4-фторфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



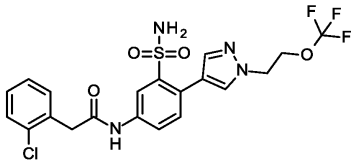
N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлор-4-фторфенил)ацетамид (250 мг, 524 мкмоль) и 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (246 мг, 1.05 ммоль) растворяли в н-пропаноле (9.6 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (18.5 мг, 26.2 мкмоль) и трифенилфосфин (6.88 мг, 26.2 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (660 мкл, 2.0 M, 1.3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи (2 бар/25 Вт). После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт растворяли в метаноле (5 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (0.2 мл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (38.2 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 15%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.98 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 447 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=0.94-1.01 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 3.74 (tt, 1H), 3.87 (s, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 279.

2-(2-Хлорфенил)-N-(3-сульфамоил-4-{1-[2-(трифторметокси)этил]-1H-пиразол-4-ил}фенил)ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 545 мкмоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-[2-(трифторметокси)этил]-1H-пиразол (334 мг, 1.09 ммоль) растворяли в н-пропаноле (10 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (19.2 мг, 27.2 мкмоль) и трифенилфосфин (7.15 мг, 27.2 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (680 мкл, 2.0 М, 1.4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

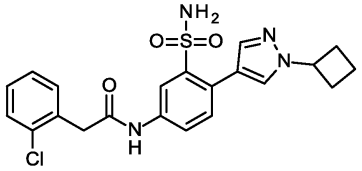
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-{1-[2-(трифторметокси)этил]-1H-пиразол-4-ил}фенил)ацетамид (250 мг, 448 мкмоль) растворяли в метаноле (4.6 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (0.2 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (1.60 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 1%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.06 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 501 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.88 (s, 2H), 4.48 (s, 4H), 7.14 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.59 (s, 1H).

Пример 280.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (225 мг, 490 мкмоль) и (1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (163 мг, 981 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (9.0 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (17.3 мг, 24.5 мкмоль), трифенилфосфин (6.43 мг, 24.5 мкмоль) и фторид калия (6.55 мг, 113 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (610 мкл, 2.0 М, 1.2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

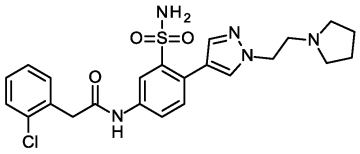
2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]-сульфамоил}фенил]ацетамид (250 мг, 500 мкмоль) растворяли в метаноле (5.1 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (0.2 мл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (71.8 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 31%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.10 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 443 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.74-1.84 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.85 (quin, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

Пример 281.

2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-1H-пиразол-4-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (90.0 мг, 196 мкмоль) и 1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (114 мг, 392 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (3.6 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (6.90 мг, 9.81 мкмоль), трифенилфосфин (2.57 мг, 9.81 мкмоль) и фторид калия (2.62 мг, 45.1 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (250 мкл, 2.0 М, 490 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 100°С в течение 1 ч в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

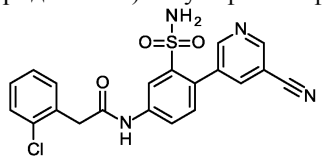
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-{1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-1H-пиразол-4-ил}фенил)ацетамид (110 мг, 203 мкмоль) растворяли в метаноле (2.1 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (80 мкл) при 80°С до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (4.00 мг, чистота 95%, выход 4%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 0.81 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 486 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.69 (s, 4H), 2.79 (t, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

Пример 282.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-цианопиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 545 мкмоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-карбонитрил (125 мг, 545 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (10 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (19.2 мг, 27.2 мкмоль) и трифенилфосфин (7.15 мг, 27.2 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (1.6 мл, 1.0 М, 1.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°С в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

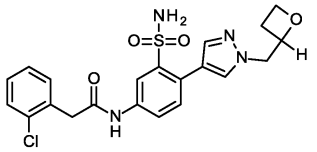
2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-цианопиридин-3-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]-ацетамид (270 мг, 560 мкмоль) растворяли в метаноле (25 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (25 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью двух операций ВЭЖХ (сначала Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением конечного продукта (10.4 мг, чистота 98%, выход за 2 стадии 4%).

ЖХ-МС (метод В): Rt = 0.90 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 425 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.91 (s, 2H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.89 (dd, 1H), 8.27 (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.02 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

Пример 283.

2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{1-[оксетан-2-илметил]-1H-пиразол-4-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 545 мкмоль) и 1-[оксетан-2-илметил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (288

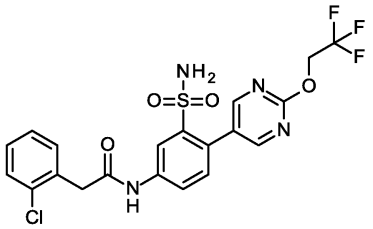
мг, 1.09 ммоль) растворяли в н-пропаноле (10 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (19.2 мг, 27.2 мкмоль), трифенилфосфин (7.15 мг, 27.2 мкмоль) и фторид калия (7.28 мг, 125 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (680 мкл, 2.0 М, 1.4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°С в течение 1 ч в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением конечного продукта (16.7 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 6%).

ЖХ-МС (метод В): Rt = 0.88 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 459 $[M-H]^-$.

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=2.34-2.46 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.29-4.51 (m, 4H), 4.98-5.05 (m, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

Пример 284.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил]фенил}ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (210 мг, 458 мкмоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин (251 мг, 824 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (6.2 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (16.1 мг, 22.9 мкмоль), трифенилфосфин (6.00 мг, 22.9 мкмоль), фторид калия (53.2 мг, 915 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (690 мкл, 2.0 М, 1.4 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали при 80°С в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

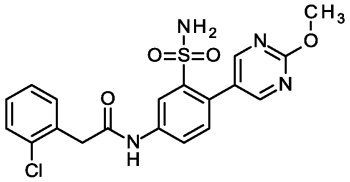
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил]фенил)ацетамид (250 мг, 450 мкмоль) растворяли в метаноле (4.6 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (4.6 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч. После этого добавляли 32% водный раствор гидроксида натрия (50 мкл) и перемешивание продолжали до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (два раза, Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (2.50 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 1%).

ЖХ-МС (метод В): Rt = 1.05 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 499 $[M-H]^-$.

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.91 (s, 2H), 5.09 (q, 2H), 7.30-7.48 (m, 7H), 7.89 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.61 (s, 2H), 10.71 (s, 1H).

Пример 285.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



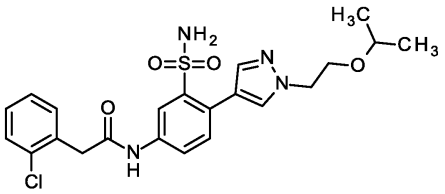
Указанное в заголовке соединение выделяли в качестве побочного продукта при снятии защиты с 2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил]фенил}ацетамида (56.8 мг, чистота 95%, выход 28%).

ЖХ-МС (метод В): Rt = 0.85 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 431 $[M-H]^-$.

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.90 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 10.70 (s, 1H).

Пример 286.

2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{1-[2-(пропан-2-илокси)этил]-1Н-пиразол-4-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид



Гидрохлорид N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (1:1) (200 мг, 404 мкмоль), 1-[2-(пропан-2-илокси)этил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (226 мг, 808 мкмоль) и фторид калия (51.6 мг, 888 мкмоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (8.0 мл) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (CAS 53199-31-8) (10.3 мг, 20.2 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

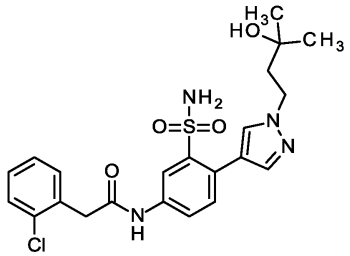
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-{1-[2-(пропан-2-илокси)этил]-1H-пиразол-4-ил}фенил)ацетамид (230 мг, 432 мкмоль) растворяли в метаноле (4.4 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (170 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (11.8 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 5%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.11 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 475 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.05 (d, 6H), 3.54 (spt, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.24 (t, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 287.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



Гидрохлорид N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)-ацетамида (1:1) (250 мг, 505 мкмоль), 2-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутан-2-ол (283 мг, 1.01 ммоль) и фторид калия (64.5 мг, 1.11 ммоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (14 мл) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (CAS 53199-31-8) (12.9 мг, 25.2 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

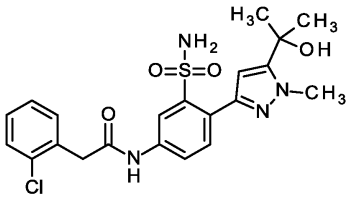
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил]фенил)ацетамид (250 мг, 470 мкмоль) растворяли в метаноле (4.8 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (180 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (31.3 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 14%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.92 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 475 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.15 (s, 6H), 1.88-1.99 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.16-4.23 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 288.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



Гидрохлорид N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)-ацетамида (1:1) (500 мг, 1.01 ммоль) и метил 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (537 мг, 2.02 ммоль) растворяли в н-пропаноле (19 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (35.5 мг, 50.5 мкмоль), трифенилфосфин (13.2 мг, 50.5 мкмоль) и фторид калия (13.5 мг, 232 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (1.3 мл, 2.0 М, 2.5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) (260 мг, выход 47%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.10 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 516 $[M-H]^-$.

Пропил 3-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (250 мг, 458 мкмоль) растворяли в сухом ТГФ (8.3 мл) и добавляли бромид метилмагния в ТГФ (14 мл, 1.0 М, 14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 22°C, затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетат. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

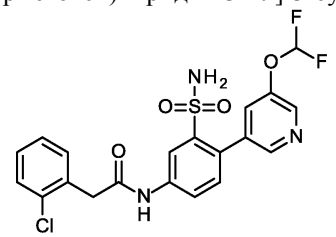
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил]фенил)ацетамид (250 мг, 483 мкмоль) растворяли в метаноле (5.0 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (0.6 мл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением конечного продукта (10.1 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 4%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.02 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 461 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.55 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 5.45 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.49-7.78 (m, 3H), 7.93 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.64 (s, 1H).

Пример 289.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



Гидрохлорид N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (1:1) (250 мг, 505 мкмоль) и [5-(дифторметокси)пиридин-3-ил](трифтор)борат калия (380 мг, 1.51 ммоль) растворяли в н-пропаноле (9.3 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (17.8 мг, 25.2 мкмоль), трифенилфосфин (6.62 мг, 25.2 мкмоль) и фторид калия (7.33 мг, 126 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (760 мкл, 2.0 М, 1.5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

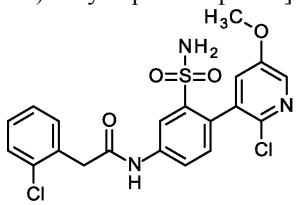
2-(2-Хлорфенил)-N-(4-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)ацетамид (250 мг, 478 мкмоль) растворяли в метаноле (4.9 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (0.6 мл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (39.1 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 17%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 466 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.91 (s, 2H), 7.15-7.54 (m, 8H), 7.65 (t, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.39-8.49 (m, 3H), 10.71 (s, 1H).

Пример 290.

N-[4-(2-Хлор-5-метоксипиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



ДМФА сушили над молекулярными ситами и продували аргоном. Затем гидрохлорид N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (1:1) (250 мг, 505 мкмоль), (2-хлор-5-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (189 мг, 1.01 ммоль) и фторид калия (64.5 мг, 1.11 ммоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (14 мл) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением CataXCium A Pre Cat (18.4 мг, 25.2 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

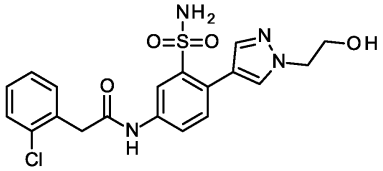
N-[4-(2-Хлор-5-метоксипиридин-3-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид (350 мг, чистота 25%, 168 мкмоль) растворяли в метаноле (1.7 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (0.2 мл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (25.5 мг, чистота 90%, выход за 2 стадии 29%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 464 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.84 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.31-7.38 (m, 5H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

Пример 291.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



ДМФА сушили над молекулярными ситами и продували аргоном. Затем гидрохлорид N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (1:1) (250 мг, 505 мкмоль), 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]этанол (240 мг, 1.01 ммоль) и фторид калия (65.0 мг, 1.1 ммоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (6.6 мл) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (CAS 53199-31-8) (12.9 мг, 25.2 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 100°C. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

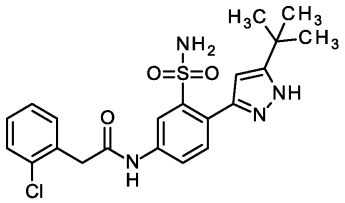
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]фенил)ацетамид (250 мг, 510 мкмоль) растворяли в метаноле (5.2 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (0.2 мл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (28.1 мг, чистота 90%, выход за 2 стадии 11%). Вторую фракцию кристаллизовали дополнительно из диэтилового эфира (47.1 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 20%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.89 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 433 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.75 (q, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 292.

N-[4-(5-трет-Бутил-1H-пиразол-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



ДМФА сушили над молекулярными ситами и продували аргоном. Затем гидрохлорид N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (1:1) (250 мг, 505 мкмоль), (3-(трет-бутил)-1H-пиразол-5-ил)трифторборат калия (232 мг, 1.01 ммоль) и фторид калия (65.0 мг, 1.1 ммоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (14 мл) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (CAS 53199-31-8) (12.9 мг, 25.2 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C. После этого смесь фильтровали через силикагель и промывали этилацетатом. После удаления растворителя реакцию повторяли. После фильтрования через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

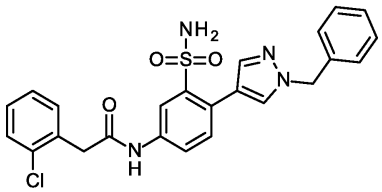
N-[4-(5-трет-Бутил-1H-пиразол-3-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид (270 мг, чистота 30%, 161 мкмоль) растворяли в метаноле (1.7 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (63 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (10.1 мг, чистота 90%, выход за 2 стадии 12%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.15 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 445 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.33 (s, 9H), 3.88 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.86-7.97 (m, 3H), 8.30 (d, 1H), 10.64 (s, 1H), 12.89 (s, 1H).

Пример 293.

N-[4-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (200 мг, 436 мкмоль) и 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (248 мг, 872 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (8.0 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (15.3 мг, 21.8 мкмоль) и трифенилфосфин (5.72 мг, 21.8 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (540 мкл, 2.0 M, 1.1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

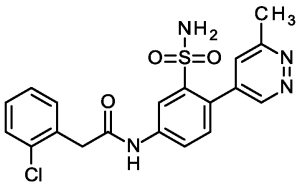
N-[4-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 466 мкмоль) растворяли в метаноле (4.8 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (0.6 мл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (5.50 мг, чистота 80%, выход за 2 стадии 2%).

ЖХ-МС (метод J): Rt = 1.29 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 479 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.88 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.22-7.37 (m, 8H), 7.42-7.46 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.60 (s, 1H).

Пример 294.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(6-метилпиридазин-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



2-Бром-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (400 мг, 1.19 ммоль) и 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин (524 мг, 2.38 ммоль) растворяли в н-пропаноле (110 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (41.9 мг, 59.5 мкмоль), трифенилфосфин (21.6 мг, 59.5 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (1.8 мл, 2.0 М, 3.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°С в течение 1 ч в микроволновой печи (4 бар/40 Вт). После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

2-(6-Метилпиридазин-4-ил)-5-нитробензолсульфонамид (400 мг, 1.36 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (140 мл)/метанол (50 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (148 мг, 1.39 ммоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

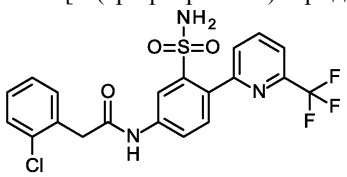
5-Амино-2-(6-метилпиридазин-4-ил)бензолсульфонамид (200 мг, 757 мкмоль) растворяли в ДМФА (5.3 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (155 мг, 908 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (630 мкл, 3.8 ммоль) и HATU (460 мг, 1.21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°С в течение 18 ч. Затем добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали два раза с помощью ВЭЖХ (сначала Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты, затем Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (2.20 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 1%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.78 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 415 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=2.66 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.43-7.55 (m, 5H), 7.89 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.05 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

Пример 295.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (150 мг, 327 мкмоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (208 мг, 817 мкмоль) и CataXCium A Pre Cat (11.9 мг, 16.3 мкмоль) растворяли в сухом метаноле (20.0 мл) в атмосфере аргона с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (140 мкл, 820 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при 50°С. После охлаждения до комнатной температуры добавляли фторид калия (38.0 мг, 654 мкмоль) и 2-бром-6-(трифторметил)пиридин (148 мг, 654 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (CAS 53199-31-8) (8.35 мг, 16.3 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 80°С в течение 2 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

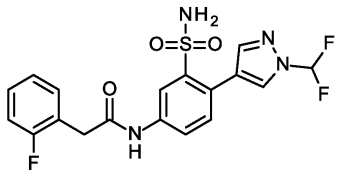
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил)ацетамид (56.0 мг, 107 мкмоль) растворяли в метаноле (25 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (1.6 мл) при 80°С до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (5.50 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 10%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.16 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 468 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.92 (s, 2H), 7.07 (br s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.92-8.04 (m, 3H), 8.18-8.24 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

Пример 296.

N-{4-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид



N-4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-фторфенил)ацетамид (250 мг, 565 мкмоль) и 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (276 мг, 1.13 ммоль) растворяли в н-пропаноле (10 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (19.9 мг, 28.3 мкмоль), трифенилфосфин (7.41 мг, 28.3 мкмоль) и фторид калия (7.55 мг, 130 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (710 мкл, 2.0 М, 1.4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

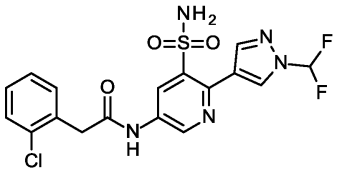
N-(4-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-фторфенил)ацетамид (280 мг, 584 мкмоль) растворяли в метаноле (2.4 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (0.2 мл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (21.8 мг, чистота 96%, выход за 2 стадии 8%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.00 мин; МС (ESI положит.): m/z = 425 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.77 (s, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.66-7.96 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).

Пример 297.

2-(2-Хлорфенил)-N-{6-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-сульфамоилпиридин-3-ил}ацетамид



5-Амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилиден]пиридин-3-сульфонамид (750 мг, 2.18 ммоль) растворяли в ДМФА (43 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (372 мг, 2.18 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (1.9 мл, 11 ммоль) и HATU (994 мг, 2.61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли воду и этилацетат. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением 160 мг конечного продукта (выход за 4 стадии 15%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.00 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 495 $[M-H]^-$.

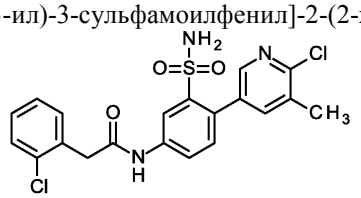
2-(2-Хлорфенил)-N-(6-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-{[(диметиламино)метилиден]-сульфамоил}пиридин-3-ил)ацетамид (160 мг, 322 мкмоль) растворяли в метаноле (10 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (10 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (два раза, Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (18.9 мг, чистота 92%, выход 13%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.71 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 440 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.94 (s, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.71-8.08 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.88 (s, 1H).

Пример 298.

N-[4-(6-Хлор-5-метилпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



ДМФА сушили над молекулярными ситами и продували аргоном. Затем гидрохлорид N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (1:1) (300 мг, 606 мкмоль),

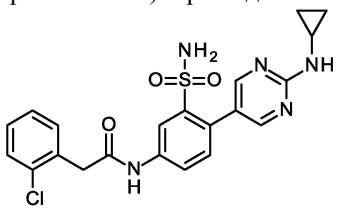
(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (208 мг, 1.21 ммоль) и фторид калия (77.4 мг, 1.33 ммоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (9.3 мл) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (CAS 53199-31-8) (15.5 мг, 30.3 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 100°C. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт снова подвергали условиям реакции. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

N-[4-(6-Хлор-5-метилпиридин-3-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 495 мкмоль) растворяли в метаноле (2.0 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (10 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч. После этого добавляли 32% водный раствор гидроксида натрия (0.2 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) и с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, 35% этилацетат в гексане), и указанное в заголовке чистое соединение получали после перекристаллизации из смеси дихлорметан/диэтиловый эфир (6.30 мг, чистота 90%, выход за 2 стадии 3%). ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.05 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 448 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=2.36 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.29-7.39 (m, 5H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

Пример 299.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[2-(циклопропиламино)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



ДМФА сушили над молекулярными ситами и продували аргоном. Затем гидрохлорид N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (1:1) (250 мг, 505 мкмоль), N-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (264 мг, 1.01 ммоль) и фторид калия (64.5 мг, 1.11 ммоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (7.7 мл) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (CAS 53199-31-8) (12.9 мг, 25.2 мкмоль), и раствор снова продували аргоном. Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при 100°C. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

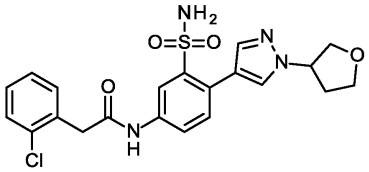
2-(2-Хлорфенил)-N-(4-[2-(циклопропиламино)пиримидин-5-ил]-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)ацетамид (250 мг, 487 мкмоль) растворяли в метаноле (2.0 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (10 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч. После этого добавляли 32% водный раствор гидроксида натрия (0.2 мл) и перемешивание продолжали до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (34.0 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 14%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.91 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 456 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=0.48-0.53 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H), 2.73 (tq, 1H), 3.89 (s, 2H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.36 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

Пример 300.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}ацетамид



ДМФА сушили над молекулярными ситами и продували аргоном. Затем N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 545 мкмоль), 1-(тетрагидрофуран-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (288 мг, 1.09 ммоль) и фторид калия (69.6 мг, 1.20 ммоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (7.7 мл) и рас-

твор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (CAS 53199-31-8) (13.9 мг, 27.2 мкмоль). Реакционную смесь снова продували аргоном в течение 1 мин и нагревали в течение 18 ч при 100°C. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт снова подвергали условиям реакции. После фильтрования и удаления растворителя, сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

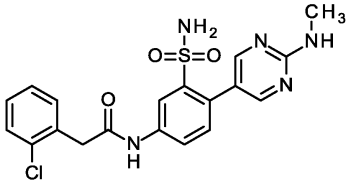
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил)ацетамид (300 мг, чистота 20%, 116 мкмоль) растворяли в метаноле (0.5 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (45 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) и указанное в заголовке чистое соединение получали после кристаллизации из смеси дихлорметан/диэтиловый эфир (4.70 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 8%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.98 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 459 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=2.36-2.42 (m, 1H), 3.76-3.91 (m, 4H), 3.92-4.04 (m, 3H), 4.99-5.11 (m, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

Пример 301.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[2-(метиламино)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 545 мкмоль) и N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин (256 мг, 1.1 ммоль) растворяли в н-пропаноле (8.1 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (19.2 мг, 27.2 мкмоль), трифенилфосфин (5.4 мкл, 27 мкмоль), фторид калия (7.91 мг, 136 мкмоль) и водный фосфат калия (540 мкл, 2.0 M, 1.1 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

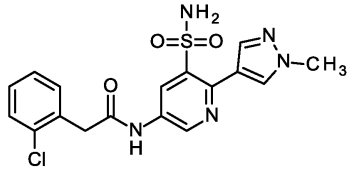
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[2-(метиламино)пиримидин-5-ил]фенил)ацетамид (300 мг, 616 мкмоль) растворяли в метаноле (2.5 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (240 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, этилацетат), твердое вещество растирали в смеси диэтиловый эфир/этилацетат и фильтрат затем подвергали ВЭЖХ очистке (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (36.0 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 13%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.84 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 430 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=2.84 (d, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.18 (q, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.64 (s, 1H).

Пример 302.

2-(2-Хлорфенил)-N-[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]ацетамид



5-Амино-N-[(диметиламино)метилиден]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-сульфонамид (500 мг, 1.62 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (277 мг, 1.62 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (1.4 мл, 8.1 ммоль) и HATU (925 мг, 2.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли воду и этилацетат. Фазы разделяли и водную фазу промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле

(Biotage, 2% градиент этанола в дихлорметане) с получением 120.0 мг конечного продукта (выход за 3 стадии 16%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.93 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 459 $[M-H]^-$.

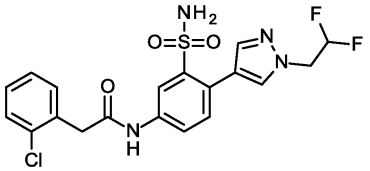
2-(2-Хлорфенил)-N-[5-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]ацетамид (120 мг, 260 мкмоль) растворяли в метаноле (20 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (20 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (2.60 мг, чистота 97%, выход 2%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.65 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 404 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.81-3.98 (m, 5H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

Пример 303.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



ДМФА сушили над молекулярными ситами и продували аргоном. Затем N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 545 мкмоль), 1-(2,2-дифторэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (281 мг, 1.09 ммоль) и фторид калия (69.6 мг, 1.20 ммоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (8.3 мл) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (CAS 53199-31-8) (13.9 мг, 27.2 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 100°C. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт растворяли в сухом ДМФА (8.0 мл). Добавляли 1-(2,2-дифторэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (281 мг, 1.09 ммоль), дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (19.2 мг, 27.2 мкмоль) и водный раствор фосфата калия (540 мкл, 2.0 M, 1.1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 100 мг конечного продукта (выход 36%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.07 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 508 $[M-H]^-$.

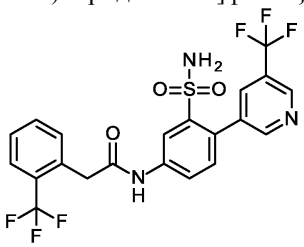
2-(2-Хлорфенил)-N-(4-[1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)ацетамид (100 мг, 196 мкмоль) растворяли в метаноле (0.8 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (280 мкл) при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 32% водный раствор гидроксида натрия (280 мкл) и реакционную смесь нагревали при 50°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (9.20 мг, чистота 95%, выход 10%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.02 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 453 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.88 (s, 2H), 4.65 (td, 2H), 6.19-6.59 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.59 (s, 1H).

Пример 304.

N-{3-Сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид



5-Амино-N-[(диметиламино)метилиден]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (185 мг, 497 мкмоль) растворяли в ДМФА (3.5 мл) и добавляли [2-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (122 мг, 596 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (410 мкл, 2.5 ммоль) и HATU (302 мг, 795 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Добав-

ляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу промывали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 200 мг конечного продукта (чистота 41%, выход за 2 стадии 72%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.21 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 557 $[M-H]^-$.

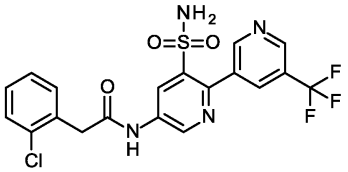
N-(3-{[(Диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил)-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид (200 мг, 358 мкмоль) растворяли в метаноле (1.5 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (0.5 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли 32% водный раствор гидроксида натрия (0.2 мл) и перемешивание продолжали при 50°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, 40% этилацетат в гексане) и затем с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (10.0 мг, чистота 95%, выход 5%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.18 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 502 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): сдвиг [м.д.]=4.00 (s, 2H), 7.28-7.45 (m, 2H), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.08-8.23 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

Пример 305.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-5'-(трифторметил)-2,3'-бипиридин-5-ил]ацетамид



5-Амино-N-[(диметиламино)метилиден]-5'-(трифторметил)-2,3'-бипиридин-3-сульфонамид (250 мг, 670 мкмоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (126 мг, 737 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (580 мкл, 3.3 ммоль) и HATU (306 мг, 804 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Затем добавляли такое же количество кислоты и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) с получением 160 мг конечного продукта (выход за 3 стадии 45%). ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.13 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 524 $[M-H]^-$.

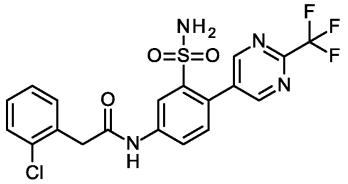
2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-5'-(трифторметил)-2,3'-бипиридин-5-ил]ацетамид (160 мг, 304 мкмоль) растворяли в метаноле (20 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (20 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (11.6 мг, чистота 99%, выход 8%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.81 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 469 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.96 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 8.28-8.35 (m, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.02 (dd, 2H), 10.99 (s, 1H).

Пример 306.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил}ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (250 мг, 494 мкмоль), добавляли 5-бром-2-(трифторметил)пиримидин (224 мг, 988 мкмоль) и фторид калия (57.4 мг, 988 мкмоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (12.6 мг, 24.7 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

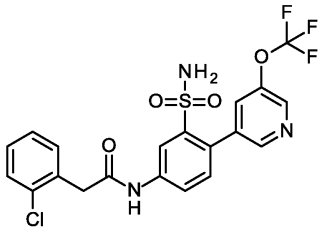
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил)ацетамид (300 мг, 570 мкмоль) растворяли в метаноле (2.3 мл) и обрабатывали водным раствором аммиака (810 мкл, 7.0 М, 5.7 ммоль) при комнатной температуре. После этого добавляли 32% водный раствор гидроксида натрия (200 мкл) и перемешивание продолжали до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (19.1 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 7%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.98 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 469 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.92 (s, 2H), 7.24-7.40 (m, 3H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.77 (s, 1H).

Пример 307.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметокси)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (100 мг, 197 мкмоль), добавляли 3-бром-5-(трифторметокси)пиридин (95.7 мг, 395 мкмоль) и фторид калия (23.0 мг, 395 мкмоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (5.05 мг, 9.88 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 81.3 мг конечного продукта (выход 76%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.21 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 539 $[M-H]^-$.

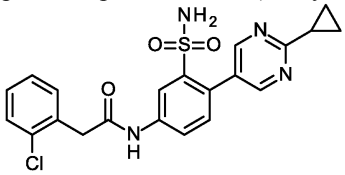
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[5-(трифторметокси)пиридин-3-ил]фенил)ацетамид (190 мг, 351 мкмоль) растворяли в метаноле (1.4 мл) и обрабатывали водным раствором аммиака (500 мкл, 7.0 М, 3.5 ммоль) при комнатной температуре. Спустя 18 ч добавляли 32% водный раствор гидроксида натрия (200 мкл) и перемешивание продолжали до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (27.3 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 15%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.11 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 484 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.91 (s, 2H), 7.29-41 (m, 3H), 7.43-7.53 (m, 4H), 7.80-7.97 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

Пример 308.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (100 мг, 198 мкмоль), добавляли 5-бром-2-циклопропилпиримидин (78.7 мг, 395 мкмоль) и фторид калия (23.0 мг, 395 мкмоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (5.05 мг, 9.88 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 50.0 мг конечного продукта (выход 51%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.15 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 496 $[M-H]^-$.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]ацетамид (50.0 мг, 100 мкмоль) растворяли в метаноле (0.4 мл) и обрабатывали водным раствором аммиака (140 мкл, 7.0 М, 3.5 ммоль) при комнатной температуре. Спустя 18 ч добавляли 32% водный раствор гидроксида натрия (200 мкл) и перемешивание продолжали до завершения реакции. Рас-

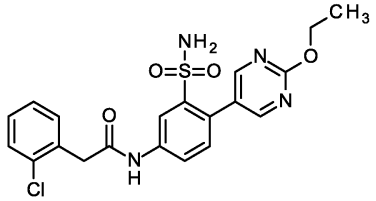
творитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (6.30 мг, чистота 95%, выход 13%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.95 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 441 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=0.93-1.17 (m, 4H), 2.11-2.28 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 7.19-7.40 (m, 3H), 7.42-7.59 (m, 4H), 7.87 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.57 (s, 2H), 10.70 (s, 1H).

Пример 309.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2-этоксипиримидин-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (100 мг, 198 мкмоль), добавляли 5-бром-2-этоксипиримидин (80.3 мг, 395 мкмоль) и фторид калия (23.0 мг, 395 мкмоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (5.05 мг, 9.88 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 50.0 мг конечного продукта (выход 50%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.15 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 500 $[M-H]^-$.

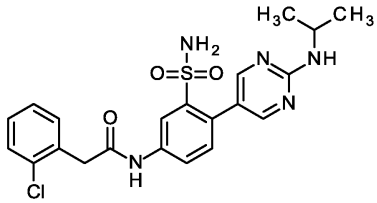
2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил]ацетамид (50.0 мг, 99.6 мкмоль) растворяли в метаноле (0.4 мл) и обрабатывали водным раствором аммиака (140 мкл, 7.0 M, 3.5 ммоль) при комнатной температуре. Спустя 18 ч добавляли 32% водный раствор гидроксида натрия (200 мкл) и перемешивание продолжали до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (1.00 мг, чистота 95%, выход 2%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.96 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 445 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.37 (t, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.09-7.63 (m, 7H), 7.87 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 10.68 (s, 1H).

Пример 310.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[2-(пропан-2-иламино)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (100 мг, 198 мкмоль), добавляли 5-бром-N-(пропан-2-ил)пиримидин-2-амин (85.4 мг, 395 мкмоль) и фторид калия (23.0 мг, 395 мкмоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (5.05 мг, 9.88 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 50.0 мг конечного продукта (выход 49%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.17 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 513 $[M-H]^-$.

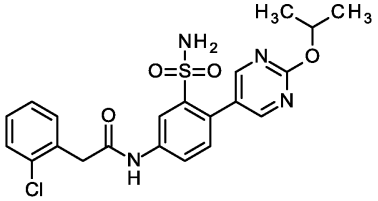
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[2-(пропан-2-иламино)пиримидин-5-ил]фенил)ацетамид (50.0 мг, 97.1 мкмоль) растворяли в метаноле (0.4 мл) и обрабатывали водным раствором аммиака (140 мкл, 7.0 M, 3.5 ммоль) при комнатной температуре. Спустя 18 ч добавляли 32% водный раствор гидроксида натрия (200 мкл) и перемешивание продолжали до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (2.70 мг, чистота 95%, выход 6%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.03 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 458 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.18 (d, 6H), 3.89 (s, 2H), 4.07 (spt, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.63 (s, 1H).

Пример 311.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[2-(пропан-2-илокси)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (100 мг, 198 мкмоль), добавляли 5-бром-2-(пропан-2-илокси)пиримидин (94.6 мг, 436 мкмоль) и фторид калия (25.3 мг, 436 мкмоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли палладий-три-трет-бутилфосфан (1:2) (5.57 мг, 10.9 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 516 $[M+H]^+$.

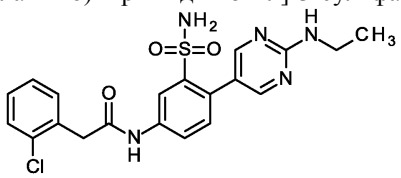
2-(2-Хлорфенил)-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[2-(пропан-2-илокси)пиримидин-5-ил]фенил)ацетамид (150 мг, 291 мкмоль) растворяли в метаноле (1.1 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (140 мкл) при 50°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (23.7 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 17%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.02 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 459 $[M-H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.35 (d, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.24 (quin, 1H), 6.99-7.67 (m, 7H), 7.85-8.04 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.51 (s, 2H), 10.68 (s, 1H).

Пример 312.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[2-(этиламино)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (100 мг, 198 мкмоль), добавляли 5-бром-N-этилпиримидин-2-амин (88.1 мг, 436 мкмоль) и фторид калия (25.3 мг, 436 мкмоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (CAS 53199-31-8) (5.57 мг, 10.9 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.05 мин; МС (ESI положит.): m/z = 501 $[M+H]^+$.

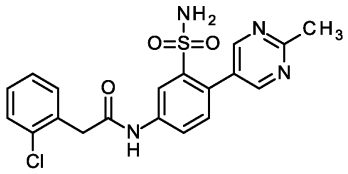
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[2-(этиламино)пиримидин-5-ил]фенил)ацетамид (150 мг, 299 мкмоль) растворяли в метаноле (1.2 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (140 мкл) при 50°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением 25.1 мг конечного продукта (чистота 95%, выход за 2 стадии 18%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 0.95 мин; МС (ESI положит.): m/z = 446 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.15 (t, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.14-7.41 (m, 6H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.64 (s, 1H).

Пример 313.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (100 мг, 198 мкмоль), добавляли 5-бром-2-метилпиримидин (75.4 мг, 436 мкмоль) и фторид калия (25.3 мг, 436 мкмоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (CAS 53199-31-8) (5.57 мг, 10.9 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод B): R_t = 0.98 мин; МС (ESI положит.): m/z = 472 $[M+H]^+$.

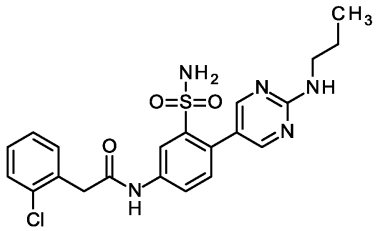
2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(2-метилпиримидин-5-ил)фенил]ацетамид (150 мг, 318 мкмоль) растворяли в метаноле (1.3 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (200 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (10.0 мг, чистота 93%, выход за 2 стадии 7%).

ЖХ-МС (метод A): R_t = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 417 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=2.67 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.41-7.58 (m, 4H), 7.88 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.63 (s, 2H), 10.71 (s, 1H).

Пример 314.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[2-(пропиламино)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (150 мг, 297 мкмоль), добавляли 5-бром-N-пропилпиримидин-2-амин (141 мг, 654 мкмоль) и фторид калия (38.0 мг, 654 мкмоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (CAS 53199-31-8) (8.35 мг, 16.3 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 90.0 мг конечного продукта (выход 53%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 515 $[M+H^+]$.

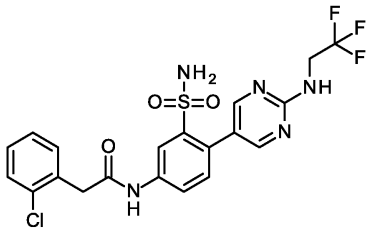
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[2-(пропиламино)пиримидин-5-ил]фенил)ацетамид (90.0 мг, 175 мкмоль) растворяли в метаноле (1.8 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (200 мкл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (30.3 мг, чистота 95%, выход 36%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.01 мин; МС (ESI положит.): m/z = 460 $[M+H^+]$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=0.91 (t, 3H), 1.56 (sxt, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.21-7.37 (m, 6H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.64 (s, 1H).

Пример 315.

2-(2-Хлорфенил)-N-(3-сульфамоил-4-{2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пиримидин-5-ил}фенил)ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (150 мг, 297 мкмоль), добавляли 5-бром-N-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-2-амин (167 мг, 654 мкмоль) и фторид калия (38.0 мг, 654 мкмоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (CAS 53199-31-8) (8.35 мг, 16.3 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 150 мг конечного продукта (чистота 80%, выход 66%).

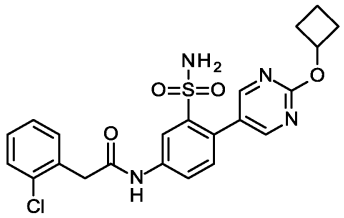
ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 555 [$M+H^+$].

2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-{2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пиримидин-5-ил}фенил)ацетамид (150 мг, чистота 80%, 216 мкмоль) растворяли в метаноле (2.2 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (200 мкл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (41.3 мг, чистота 95%, выход 36%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 0.99 мин; МС (ESI положит.): m/z = 500 [$M+H^+$] ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.90 (s, 2H), 4.12-4.25 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.81-7.92 (m, 2H), 8.32 (s, 2H), 8.36 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

Пример 316.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[2-(циклобутилокси)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (150 мг, 297 мкмоль), добавляли 5-бром-2-(циклобутилокси)пиримидин (150 мг, 654 мкмоль) и фторид калия (38.0 мг, 654 мкмоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (CAS 53199-31-8) (8.35 мг, 16.3 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 110 мг конечного продукта (выход 64%).

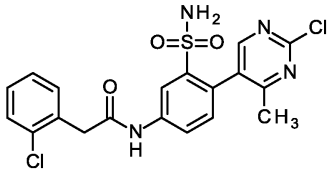
ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 528 [$M+H^+$].

2-(2-Хлорфенил)-N-(4-[2-(циклобутилокси)пиримидин-5-ил]-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)ацетамид (110 мг, 208 мкмоль) растворяли в метаноле (2.3 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (200 мкл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (10.6 мг, чистота 95%, выход 10%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 473 [$M+H^+$] ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.59-1.71 (m, 1H), 1.81 (q, 1H), 2.06-2.24 (m, 2H), 2.39-2.47 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.08-5.26 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.50 (s, 2H), 10.69 (s, 1H).

Пример 317.

N-[4-(2-Хлор-4-метилпиримидин-5-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (400 мг, 792 мкмоль), добавляли 5-бром-2-хлор-4-метилпиримидин (362 мг, 1.74 ммоль) и фторид калия (101 мг, 1.74 ммоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (CAS 53199-31-8) (22.3 мг, 43.6 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 124 мг конечного продукта (выход 28%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.12 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 504 [$M-H^+$].

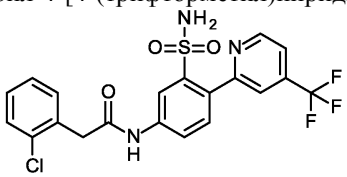
N-[4-(2-Хлор-4-метилпиримидин-5-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид (124 мг, 245 мкмоль) растворяли в метаноле (2.5 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (200 мкл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (2.60 мг, чистота 95%, выход 2%).

ЖХ-МС (метод A): R_t = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 451 [$M+H^+$]

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=2.20 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.41-7.56 (m, 4H), 7.89 (dd, 1H), 8.31-8.45 (m, 2H), 10.73 (s, 1H).

Пример 318.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (300 мг, 594 мкмоль), добавляли 2-бром-4-(трифторметил)пиридин (296 мг, 1.31 ммоль) и фторид калия (76.0 мг, 1.31 ммоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (CAS 53199-31-8) (16.7 мг, 32.7 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 150 мг конечного продукта (выход 44%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.17 мин; МС (ESI положит.): m/z = 525 [$M+H]^+$.

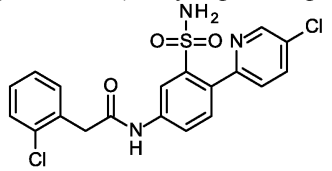
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил)ацетамид (50.0 мг, 95.2 мкмоль) растворяли в метаноле (1.2 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (200 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (9.90 мг, чистота 95%, выход 21%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.17 мин; МС (ESI положит.): m/z = 470 [$M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.91 (s, 2H), 6.90-7.22 (s, 1H), 7.25-7.42 (m, 3H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

Пример 319.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-

хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (300 мг, 594 мкмоль), добавляли 2-бром-5-хлорпиридин (252 мг, 1.31 ммоль) и фторид калия (76.0 мг, 1.31 ммоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (CAS 53199-31-8) (16.7 мг, 32.7 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 100 мг конечного продукта (выход 31%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.11 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 489 $[M-H]^+$.

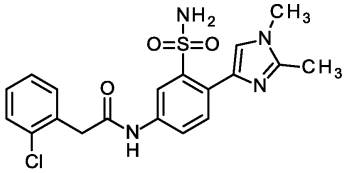
2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-фенил]ацетамид (68.8 мг, 140 мкмоль) растворяли в метаноле (0.6 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (200 мкл) при комнатной температуре в течение 1 ч с последующим перемешиванием при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (7.20 мг, чистота 93%, выход 11%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.13 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 434 $[M-H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.91 (s, 2H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.39-7.51 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.03-8.15 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

Пример 320.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



К раствору, содержащему сложный эфир бороновой кислоты промежуточное соединение 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид (100 мг, 198 мкмоль), добавляли 4-бром-1,2-диметил-1H-имидазол (76.3 мг, 436 мкмоль) и фторид калия (25.3 мг, 436 мкмоль) в атмосфере аргона. Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (7.67 мг, 10.9 мкмоль). Раствор снова продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат) с получением 11.6 мг конечного продукта (выход 11%).

ЖХ-МС (метод A): R_t = 0.8 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 472 $[M-H]^+$.

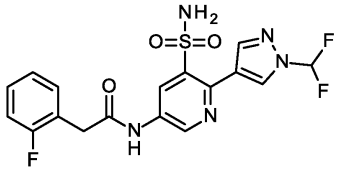
2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)фенил]ацетамид (11.6 мг, 24.5 мкмоль) растворяли в аммиаке в метаноле (1.2 мл, 7M, 10 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ хроматографии (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (1.80 мг, чистота 95%, выход 17%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 0.99 мин; МС (ESI положит.): m/z = 419 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=2.34 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.87 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.31 (s, 2H), 10.57 (s, 1H).

Пример 321.

N-{6-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-сульфамоилпиридин-3-ил}-2-(2-фторфенил)ацетамид



5-Амино-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(диметиламино)метилиден]пиридин-3-сульфонамид (400 мг, 1.16 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли (2-фторфенил)уксусную кислоту (179 мг, 1.16 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (1.0 мл, 5.8 ммоль) и HATU (530 мг, 1.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chroma-

torex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением 30.0 мг конечного продукта (выход 5%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 0.99 мин; МС (ESI положит.): m/z = 481 $[M+H]^+$.

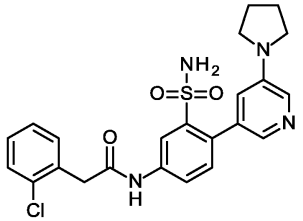
N-(6-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}пиридин-3-ил)-2-(2-фторфенил)ацетамид (30.0 мг, 62.4 мкмоль) растворяли в аммиаке в метаноле (10 мл, 7 M) и перемешивали при комнатной температуре. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (10.1 мг, чистота 99%, выход 38%).

ЖХ-МС (метод B): R_t = 0.66 мин; МС (ESI положит.): m/z = 426 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.83 (s, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.71-8.07 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.86 (s, 1H).

Пример 322.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[5-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 545 мкмоль) и [5-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]бороновую кислоту (209 мг, 1.09 ммоль) растворяли в н-пропаноле (8.1 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (19.2 мг, 27.2 мкмоль), трифенилфосфин (7.16 мг, 27 мкмоль) и фторид калия (7.91 мг, 136 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водный фосфат калия (540 мкл, 2.0 M, 1.1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (метод B): R_t = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 526 $[M+H]^+$.

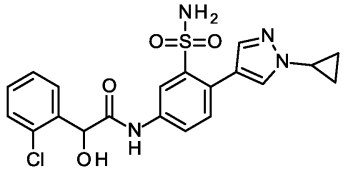
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[5-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил)ацетамид (190 мг, 361 мкмоль) растворяли в метаноле (1.5 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (200 мкл, 3.6 ммоль) в течение 1 ч при комнатной температуре с последующим перемешиванием при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (79.1 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 44%).

ЖХ-МС (метод B): R_t= 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 417 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.87-2.06 (m, 4H), 3.22-3.30 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.86-6.97 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 3H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

Пример 323.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-гидроксиэтанамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (1.45 г, 3.16 ммоль), 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (740 мг, 3.16 ммоль), дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (111 мг, 158 мкмоль) и трифенилфосфин (41.5 мг, 158 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (40 мл) и раствор продували аргоном в течение 5 мин. После этого добавляли водный раствор карбоната калия (9.5 мл, 1.0 M, 9.5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу три раза промывали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera, градиент гексан/этилацетат) с получением 310 мг конечного продукта (выход 20%).

Этот промежуточный амид (310 мг, 638 мкмоль) растворяли в метаноле (30 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре

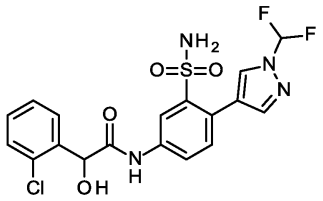
в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (43.3 мг, чистота 99%, выход 15%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.88 мин; МС (ESI положит.): m/z = 447 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=0.98 (dd, 2H), 1.04-1.14 (m, 2H), 3.67-3.80 (m, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.30-7.49 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 10.42 (s, 1H).

Пример 324.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-гидроксиэтанамид



Это соединение выделяли в качестве побочного продукта, образовавшегося в ходе реакции Сузуки (наблюдалось, когда в качестве основания использовали карбонат калия).

N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (1.10 г, 2.40 ммоль), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (585 мг, 2.40 ммоль), дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (84.4 мг, 120 мкмоль) и трифенилфосфин (31.4 мг, 120 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (40 мл) и раствор продували аргоном в течение 5 мин. После этого добавляли водный раствор карбоната калия (7.2 мл, 1.0 M, 7.2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу три раза промывали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera, градиент гексан/этилацетат) с получением 460 мг конечного продукта (выход 39%).

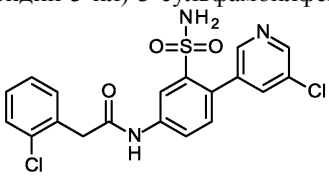
Этот промежуточный амид (460 мг, 928 мкмоль) растворяли в метаноле (40 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (4.7 мг, чистота 95%, выход 1%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.86 мин; МС (ESI положит.): m/z = 457 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=5.52 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.30-7.44 (m, 4H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.67-8.06 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).

Пример 325.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



2-Хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (1.00 г, 2.59 ммоль) и (5-хлорпиридин-3-ил)бороновую кислоту (814 мг, 5.17 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) с последующим добавлением дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (273 мг, 388 мкмоль) и водн. раствора карбоната калия (6.2 мл, 1.0 M, 6.2 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, гексан/этилацетат 1/1) с получением 700 мг конечного продукта (выход 58%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 396 $[M+H]^+$.

Железо (421 мг, 7.54 ммоль) и ацетат аммония (404 мг, 7.54 ммоль) суспендировали в воде (20 мл). 2-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (700 мг, 1.51 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/метанол (10 мл/10 мл) и добавляли к водной суспензии. Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при 80°C и после завершения реакции фильтровали через целит. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт растворяли в этилацетате и воде. Фазы разделяли и водную фазу промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

5-Амино-2-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид (690 мг, 1.59 ммоль)

растворяли в дихлорметане (9.4 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли (2-хлорфенил)ацетилхлорид (110 мкл, 800 мкмоль) и триэтиламин (1.3 мл, 9.5 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 4 ч при 0°C. Добавляли (2-хлорфенил)ацетилхлорид (110 мкл, 800 мкмоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 18 ч. После этого добавляли воду и фазы разделяли. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage, 10% градиент этилацетата в гексане) с получением 179 мг конечного продукта (выход 19%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.32 мин; МС (ESI положит.): m/z = 586 $[M+H]^+$.

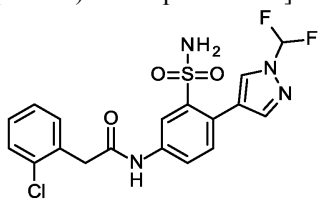
2-(2-Хлорфенил)-N-{4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-ацетамид (179 мг, 305 мкмоль) растворяли в дихлорметане (3.9 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (3.9 мл, 50 ммоль), и перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт растворяли в этилацетате и промывали водой. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ хроматографии (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (12.0 мг, чистота 95%, выход 9%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 436 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.90 (s, 2H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.82-7.94 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

Пример 326.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (1.50 г, 3.27 ммоль), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (958 мг, 3.92 ммоль) и фторид калия (418 мг, 7.19 ммоль) растворяли в ДМФА (36 мл). Смесь продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (CAS 53199-31-8) (83.5 мг, 163 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 100°C, фильтровали через стекловолоконный фильтр и методику повторяли. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (2.78 г).

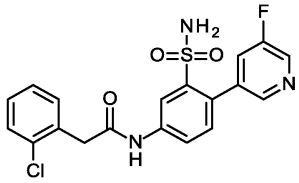
2-(2-Хлорфенил)-N-(4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)ацетамид (2.78 г, 5.61 ммоль) растворяли в метаноле (90 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (90 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, 8% этанол в дихлорметане) и затем с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (1.09 г, чистота 99%, выход за 2 стадии 34%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.94 мин; МС (ESI положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.89 (s, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.69-8.00 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.43 (m, 1H), 10.65 (s, 1H).

Пример 327.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-фторпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



2-Бром-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (400 мг, 1.19 ммоль) и (5-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (335 мг, 2.38 ммоль) растворяли в н-пропаноле (110 мл, 1.5 моль) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (41.9 мг, 59.5 мкмоль), трифенилфосфин (21.6 мг, 59.5 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (1.8 мл, 2.0 M, 3.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч (4 бар/40 Вт). Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и

использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

2-(5-Фторпиридин-3-ил)-5-нитробензолсульфонамид (400 мг, 1.35 ммоль) растворяли в метаноле (37 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли платину на древесном угле (нагрузка 5%, 71.4 мг, 366 мкмоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (400 мг).

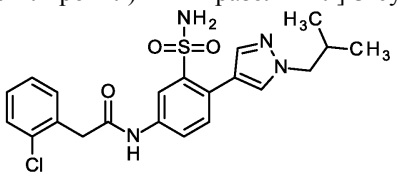
5-Амино-2-(5-фторпиридин-3-ил)бензолсульфонамид (200 мг, 748 мкмоль) растворяли в ДМФА (5.3 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (153 мг, 898 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (620 мкл, 3.7 ммоль) и HATU (455 мг, 1.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. После этого добавляли дихлорметан и воду и фазы разделяли. Водную фазу промывали дихлорметаном и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (4.70 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 1%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.93 мин; МС (ESI положит.): m/z = 420 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.90 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.40 (s, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.34-8.44 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

Пример 328.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (200 мг, 436 мкмоль) и 1-(2-метилпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (220 мкл, 870 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (5.9 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (15.3 мг, 21.8 мкмоль), трифенилфосфин (5.72 мг, 21.8 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (540 мкл, 2.0 M, 1.1 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин и после этого нагревали при 80°C в течение 3 ч. Затем смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении.

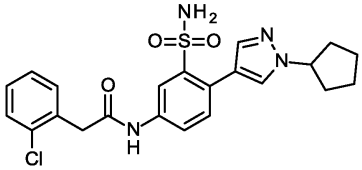
Сырой продукт растворяли в метаноле (51 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (100 мл) при 40°C до завершения реакции. Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления 2 н. HCl. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли дихлорметан и воду. Фазы разделяли и водную фазу промывали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (10.9 мг, чистота 98%, выход за 3 стадии 5%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.09 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 445 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=0.86 (d, 6H), 2.01-2.22 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.92 (d, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.38-7.51 (m, 3H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 329.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1-циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (200 мг, 436 мкмоль) и 1-циклопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (229 мг, 872 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (5.9 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (15.3 мг, 21.8 мкмоль), трифенилфосфин (5.72 мг, 21.8 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (540 мкл, 2M, 1.1 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин и затем перемешивали в течение 2 ч при 80°C. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (250 мг).

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1-циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-3-

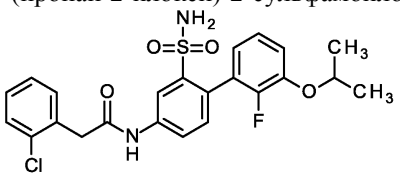
{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]ацетамид (250 мг, 486 мкмоль) растворяли в метаноле (5.0 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (300 мкл) при 65°C до завершения реакции. Добавляли дихлорметан и воду и фазы разделяли. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (7.80 мг, чистота 98%, выход 3%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.56-1.71 (m, 2H), 1.74-1.89 (m, 2H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.63-4.77 (m, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.77-7.85 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.56 (s, 1H).

Пример 330.

2-(2-Хлорфенил)-N-[2'-фтор-3'-(пропан-2-илокси)-2-сульфамоилбифенил-4-ил]ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 545 мкмоль) и [2-фтор-3-(пропан-2-илокси)фенил]бороновую кислоту (108 мг, 545 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (10 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (19.2 мг, 27.2 мкмоль) и трифенилфосфин (7.15 мг, 27.2 мкмоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (1.6 мл, 1.0 M, 1.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (630 мг).

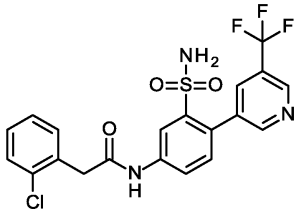
2-(2-Хлорфенил)-N-[2-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-2'-фтор-3'-(пропан-2-илокси)бифенил-4-ил]ацетамид (630 мг, 1.18 ммоль) растворяли в метаноле (25 мл) и обрабатывали 33% водным раствором аммиака (25 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением конечного продукта (37.6 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 6%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.24 мин; МС (ESI положит.): m/z = 477 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.24-1.34 (m, 6H), 3.89 (s, 2H), 4.54-4.66 (m, 1H), 6.77-6.90 (m, 1H), 7.00-7.11 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.22-7.39 (m, 3H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

Пример 331.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (500 мг, 1.09 ммоль) и [5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновую кислоту (520 мг, 2.72 ммоль) растворяли в н-пропаноле (15 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (38.4 мг, 54.5 мкмоль), трифенилфосфин (14.3 мг, 54.5 мкмоль), фторид калия (23.1 мг, 270 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (1.4 мл, 2.0 M, 2.7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч в микроволновой печи (1 бар/15 Вт). После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил)ацетамид (1.50 г, 2.86 ммоль) растворяли в метаноле (29 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (1.6 мл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, 40% этилацетат в гексане) и затем с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% му-

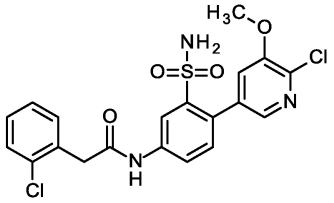
равьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (562 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 40%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.13 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 468 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.91 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.42-7.51 (m, 4H), 7.88 (dd, 1H), 8.10-8.16 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

Пример 332.

N-[4-(6-Хлор-5-метоксипиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



Гидрохлорид N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (1:1) (250 мг, чистота 50%, 252 мкмоль) и 2-хлор-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (81.6 мг, 303 мкмоль) растворяли в ДМФА (7 мл) и добавляли фторид калия (32.3 мг, 555 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (CAS 53199-31-8) (6.45 мг, 12.6 мкмоль). Раствор снова продували аргоном в течение 1 мин и затем нагревали при 100°C в течение 18 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (270 мг).

ЖХ-МС (метод В): Rt = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 521 $[M+H]^+$.

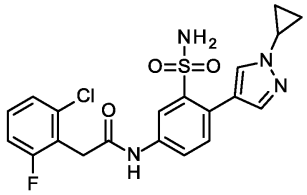
N-[4-(6-Хлор-5-метоксипиридин-3-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид (270 мг, 259 мкмоль) растворяли в метаноле (2.7 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (100 мкл, 850 мкмоль) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (24.2 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 19%).

ЖХ-МС (метод В): Rt = 1.02 мин; МС (ESI положит.): m/z = 466 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): сдвиг [м.д.]=3.86-3.91 (m, 5H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.68 (s, 1H).

Пример 333.

2-(2-Хлор-6-фторфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



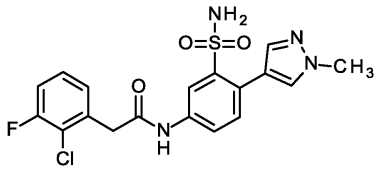
5-Амино-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид (200 мг, 600 мкмоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли (2-хлор-6-фторфенил)уксусную кислоту (136 мг, 720 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (520 мкл, 3.0 ммоль) и HATU (456 мг, 1.20 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (750 мг). 2-(2-Хлор-6-фторфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]ацетамид (302 мг, 600 мкмоль) растворяли в метаноле (5.0 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (10 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (21.5 мг, чистота 94%, выход за 5 стадий 8%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.03 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 447 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=0.91-1.00 (m, 2H), 1.04-1.12 (m, 2H), 3.66-3.79 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 7.13-7.33 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 3H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 8.00-8.08 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

Пример 334.

2-(2-Хлор-3-фторфенил)-N-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



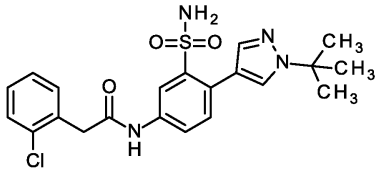
5-Амино-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид (200 мг, 793 мкмоль) растворяли в ДМФА (6.6 мл) и добавляли (2-хлор-3-фторфенил)уксусную кислоту (179 мг, 951 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (690 мкл, 4.0 ммоль) и HATU (482 мг, 1.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. После этого добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу промывали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (111 мг, чистота 95%, выход за 4 стадии 32%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.90 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 421 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.86 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.27-7.45 (m, 4H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.77-7.83 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.60 (s, 1H).

Пример 335.

N-[4-(1-трет-Бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



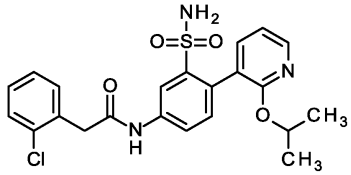
5-Амино-2-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид (125 мг, 425 мкмоль) растворяли в ДМФА (3.0 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (86.9 мг, 510 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (370 мкл, 2.1 ммоль) и HATU (258 мг, 679 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. Добавляли воду и дихлорметан и фазы разделяли. Водную фазу промывали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (5.60 мг, чистота 80%, выход за 4 стадии 2%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.07 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 445 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.54 (s, 9H), 3.87 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.78-7.86 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.56 (s, 1H).

Пример 336.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[2-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (200 мг, 436 мкмоль) и [2-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]бороновую кислоту (78.9 мг, 436 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (10 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (15.3 мг, 21.8 мкмоль) и трифенилфосфин (5.72 мг, 21.8 мкмоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (1.3 мл, 1.0 M, 1.3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (590 мг).

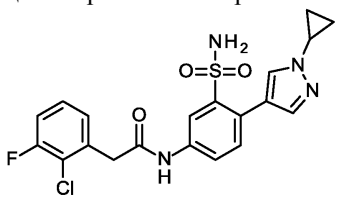
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[2-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]фенил)ацетамид (590 мг, 1.15 ммоль) растворяли в метаноле (51 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (51 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (19.5 мг, чистота 96%, выход за 2 стадии 4%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.15 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 458 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.15 (d, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.15-5.28 (m, 1H), 6.86-6.99 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.75-7.85 (m, 1H), 8.07-8.14 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.61 (s, 1H).

Пример 337.

2-(2-Хлор-3-фторфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



5-Амино-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид (200 мг, 600 мкмоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли (2-хлор-3-фторфенил)уксусную кислоту (136 мг, 720 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (520 мкл, 3.0 ммоль) и HATU (456 мг, 1.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После этого добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (810 мг).

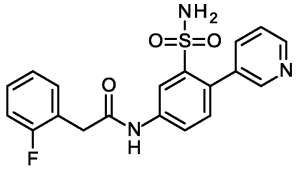
2-(2-Хлор-3-фторфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]ацетамид (302 мг, 600 мкмоль) растворяли в метаноле (5 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (5 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч, затем добавляли такое же количество раствора аммиака и перемешивание продолжали до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (19.7 мг, чистота 98%, выход за 2 стадии 7%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.06 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 502 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=0.90-1.00 (m, 2H), 1.03-1.14 (m, 2H), 3.68-3.81 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.28-7.49 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.61 (s, 1H).

Пример 338.

2-(2-Фторфенил)-N-[4-(пиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



2-Хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (1.00 г, 2.59 ммоль) и пиридин-3-илбороновую кислоту (477 мг, 3.88 ммоль) растворяли в ДМФА (8.0 мл) с последующим добавлением водн. раствора карбоната калия (4.1 мл, 1.0 M, 4.1 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин и затем добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (273 мг, 388 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 120°C в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, этилацетат/гексан) с получением 390 мг конечного продукта (выход 35%).

N-2,4-Диметоксибензил)-5-нитро-2-(пиридин-3-ил)бензолсульфонамид (390 мг, 908 мкмоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 966 мг, 908 мкмоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого добавляли такое же количество палладия на древесном угле и перемешивание продолжали до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (490 мг).

5-Амино-N-(2,4-диметоксибензил)-2-(пиридин-3-ил)бензолсульфонамид (245 мг, 613 мкмоль) растворяли в ДМФА (5.0 мл) и добавляли (2-фторфенил)уксусную кислоту (113 мг, 736 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (530 мкл, 3.1 ммоль) и HATU (303 мг, 797 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (490 мг).

N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-(пиридин-3-ил)фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид (328 мг, 613 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2.0 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (2.0 мл, 26

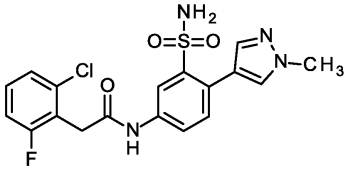
ммоль), и перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия. Добавляли дихлорметан и фазы разделяли. Водную фазу промывали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (49.2 мг, чистота 97%, выход за 4 стадии 21%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.75 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 384 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.79 (s, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 4H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.73-7.80 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.49-8.58 (m, 2H), 10.65 (s, 1H).

Пример 339.

2-(2-Хлор-6-фторфенил)-N-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



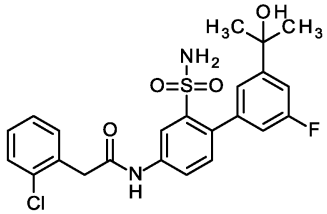
5-Амино-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид (200 мг, 793 мкмоль) растворяли в ДМФА (6.6 мл) и добавляли (2-хлор-6-фторфенил)уксусную кислоту (179 мг, 951 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (690 мкл, 4.0 ммоль) и HATU (482 мг, 1.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Добавляли воду и дихлорметан и фазы разделяли. Водную фазу промывали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (67.6 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 19%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.89 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 421 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.86 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

Пример 340.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3'-фтор-5'-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-сульфамоилбифенил-4-ил]ацетамид



2-Хлор-5-нитробензолсульфонамид (330 мг, 1.39 ммоль) и [3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]бороновую кислоту (552 мг, 2.79 ммоль) растворяли в н-пропаноле (130 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (49.1 мг, 69.7 мкмоль), трифенилфосфин (18.3 мг, 69.7 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (2.1 мл, 2.0 M, 4.2 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин и затем нагревали при 120°C в течение 2 ч в микроволновой печи (4 бар/40 Вт). После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (550 мг).

3'-Фтор-5'-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-нитробифенил-2-сульфонамид (330 мг, 931 мкмоль) растворяли в ТГФ (93 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли платину на древесном угле (нагрузка 5%, 185 мг, 950 мкмоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого колбу три раза вакуумировали и продували водородом и перемешивание продолжали до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (350 мг).

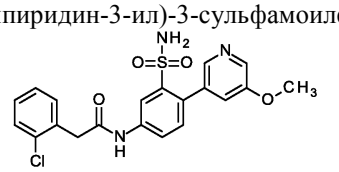
4-Амино-3'-фтор-5'-(2-гидроксипропан-2-ил)бифенил-2-сульфонамид (175 мг, 539 мкмоль) растворяли в ДМФА (3.8 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (110 мг, 647 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (470 мкл, 2.7 ммоль) и HATU (328 мг, 863 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. После этого добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу промывали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (два раза Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (10.0 мг, чистота 98%, выход за 3 стадии 4%).

ЖХ-МС (метод J): Rt = 1.28 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 475 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.43 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.99-7.08 (m, 1H), 7.12-7.22 (s, 2H), 7.22-7.40 (m, 5H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.76-7.90 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

Пример 341.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-метоксипиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 545 мкмоль) и 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (192 мг, 817 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (10 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (19.2 мг, 27.2 мкмоль) и трифенилфосфин (7.15 мг, 27.2 мкмоль), и раствор продували аргоном в течение 5 мин. После этого добавляли водн. раствор карбоната калия (1.6 мл, 1.0 М, 1.6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, 5% этанол в дихлорметане) с получением 60 мг конечного продукта (выход 23%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.05 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 485 $[M-H]^-$.

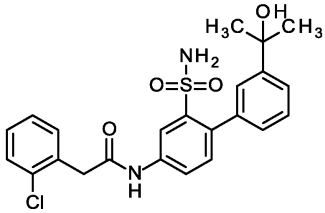
2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(5-метоксипиридин-3-ил)фенил]ацетамид (60.0 мг, 123 мкмоль) растворяли в метаноле (10 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (10 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (4.2 мг, чистота 90%, выход за 2 стадии 8%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.92 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 430 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ [м.д.]=3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 7.31 (d, 3H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.82-7.92 (m, 1H), 8.12-8.35 (m, 2H), 8.41-8.53 (m, 1H).

Пример 342.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3'-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-сульфамоилбифенил-4-ил]ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (200 мг, 436 мкмоль) и [3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]бороновую кислоту (157 мг, 872 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (12 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (15.3 мг, 21.8 мкмоль), трифенилфосфин (7.90 мг, 21.8 мкмоль) и фторид калия (50.7 мг, 872 мкмоль). Раствор продували в течение 5 мин аргоном и добавляли водн. раствор карбоната калия (650 мкл, 2.0 М, 1.3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (250 мг).

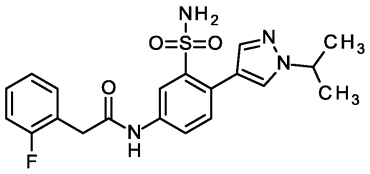
2-(2-Хлорфенил)-N-[2-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-3'-(2-гидроксипропан-2-ил)бифенил-4-ил]ацетамид (250 мг, 486 мкмоль) растворяли в метаноле (1.8 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (140 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ ((Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (7.70 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 3%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.02 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 457 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.43 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.18-7.40 (m, 5H), 7.42-7.52 (m, 4H), 7.82 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.62 (s, 1H).

Пример 343.

2-(2-Фторфенил)-N-{4-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



N-4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-фторфенил)ацетамид (250 мг, 565 мкмоль) и 1-(пропан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (267 мг, 1.13 ммоль) растворяли в н-пропаноле (10 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (19.9 мг, 28.3 мкмоль), трифенилфосфин (7.41 мг, 28.3 мкмоль) и фторид калия (7.55 мг, 130 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (710 мкл, 2.0 М, 1.4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи (4 бар/25 Вт). После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (270 мг).

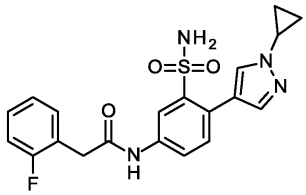
N-(3-{[(Диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил)-2-(2-фторфенил)ацетамид (250 мг, 530 мкмоль) растворяли в метаноле (15 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (470 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (47.5 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 20%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.00 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 415 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.44 (d, 6H), 3.76 (s, 2H), 4.43-4.56 (m, 1H), 7.09-7.24 (m, 4H), 7.27-7.51 (m, 3H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.77-7.85 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

Пример 344.

N-[4-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



5-Амино-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид (200 мг, 600 мкмоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли (2-фторфенил)уксусную кислоту (111 мг, 720 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (520 мкл, 3.0 ммоль) и HATU (456 мг, 1.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч, растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

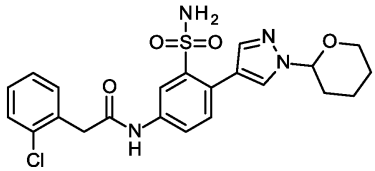
N-[4-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид (282 мг, 600 мкмоль) растворяли в метаноле (5 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (5 + 5 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (27.2 мг, чистота 98%, выход за 2 стадии 11%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.91 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 413 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=0.91-1.01 (m, 2H), 1.04-1.13 (m, 2H), 3.67-3.82 (m, 3H), 7.13-7.26 (m, 4H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.98-8.07 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

Пример 345.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}ацетамид



5-Амино-N-[(диметиламино)метилиден]-2-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид (3.40 г, 9.01 ммоль) растворяли в ДМФА (63 мл) и добавляли (2-

хлорфенил)уксусную кислоту (1.84 г, 10.8 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (7.8 мл, 45 ммоль) и HATU (5.48 г, 14.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли дихлорметан и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, покрытом аммиаком (10% градиент этилацетата в гексане) с получением 2.1 г конечного продукта (чистота 50%, выход 43%).

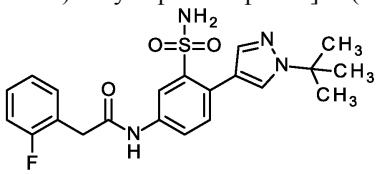
ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.12 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 528 $[M-H]^-$.

2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил)ацетамид (350 мг, 660 мкмоль) растворяли в метаноле (15 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (190 мкл) при 80°C до завершения реакции. Добавляли водн. раствор HCl (100 мкл, 6.0 M), доводя pH до 7. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, чистота 80%, выход за 3 стадии 8%). ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.02 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 473 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.45-1.61 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.81-3.98 (m, 3H), 5.42 (dd, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.59 (s, 1H).

Пример 346.

N-[4-(1-трет-Бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



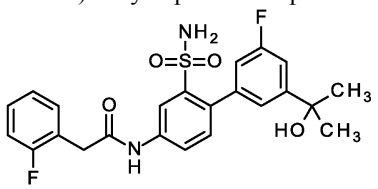
5-Амино-2-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид (125 мг, 425 мкмоль) растворяли в ДМФА (3.5 мл) и добавляли (2-фторфенил)уксусную кислоту (78.5 мг, 510 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (370 мкл, 2.1 ммоль) и HATU (258 мг, 679 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч и добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (12.8 мг, чистота 96%, выход за 2 стадии 7%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.03 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 429 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.54 (s, 9H), 3.77 (s, 2H), 7.11-7.22 (m, 4H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

Пример 347.

N-[3'-Фтор-5'-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-сульфамоилбифенил-4-ил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-фторфенил)ацетамид (500 мг, 1.13 ммоль) и [3-(этоксикарбонил)-5-фторфенил]бороновую кислоту (479 мг, 2.26 ммоль) растворяли в н-пропаноле (21 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (39.8 мг, 56.5 мкмоль), трифенилфосфин (14.8 мг, 56.5 мкмоль) и фторид калия (15.1 мг, 260 мкмоль). Раствор продували аргоном и добавляли водн. раствор карбоната калия (1.4 мл, 2.0 M, 2.8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, этилацетат/гексан) с получением 220 мг конечного продукта (выход 37%). ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.28 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 528 $[M-H]^-$.

Этил 2'-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-5-фтор-4'-{[(2-фторфенил)ацетил]амино}-бифенил-3-карбоксилат (220 мг, 415 мкмоль) растворяли в сухом ТГФ (7.6 мл), добавляли раствор бромида метилмагния в ТГФ (12 мл, 1.0 M, 12 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 18 ч при комнатной температуре. Затем добавляли этилацетат с последующим добавлением насыщенного водного

раствора хлорида аммония. Осадок отфильтровывали, фазы разделяли и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (430 мг).

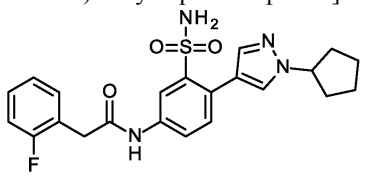
N-[2-{[(Диметиламино)метилиден]сульфамоил}-3'-фтор-5'-(2-гидроксипропан-2-ил)бифенил-4-ил]-2-(2-фторфенил)ацетамид (250 мг, 485 мкмоль) растворяли в метаноле (1.8 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (430 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (50.2 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 21%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.01 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 459 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.43 (s, 6H), 3.79 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.98-7.10 (m, 1H), 7.15-7.37 (m, 8H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.76-7.86 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.63 (s, 1H).

Пример 348.

N-[4-(1-Циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



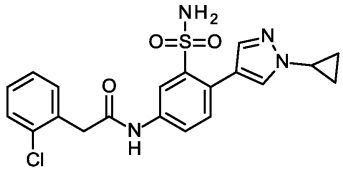
5-Амино-2-(1-циклопентил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид (290 мг, 947 мкмоль) растворяли в ДМФА (7.8 мл) и добавляли (2-фторфенил)уксусную кислоту (175 мг, 1.14 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (820 мкл, 4.7 ммоль) и HATU (576 мг, 1.51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в метаноле (2 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (210 мкл) при 80°C в течение 2 ч. Значение pH доводили до 7 путем добавления 6 н. водн. HCl. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (37.1 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 8%).

ЖХ-МС (метод J): Rt = 1.26 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 441 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.57-1.73 (m, 2H), 1.73-1.89 (m, 2H), 1.89-2.03 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.63-4.79 (m, 1H), 7.13-7.25 (m, 4H), 7.28-7.49 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.76-7.85 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

Пример 349.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (500 мг, 1.09 ммоль), 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (510 мг, 2.18 ммоль) и фторид калия (139 мг, 2.4 ммоль) растворяли в сухом и дегазированном ДМФА (30 мл) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (CAS 53199-31-8) (28 мг, 54 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при 100°C. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

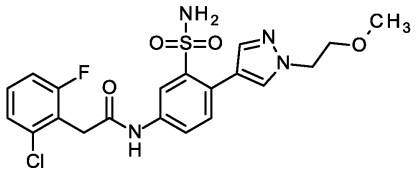
2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]-сульфамоил}фенил]ацетамид (560 мг, 1.15 ммоль) растворяли в метаноле (54 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (560 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, этилацетат/гексан) и затем с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (192 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 37%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.96 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 429 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=0.94-1.01 (m, 2H), 1.05-1.10 (m, 2H), 3.67-3.80 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 350.

2-(2-Хлор-6-фторфенил)-N-{4-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



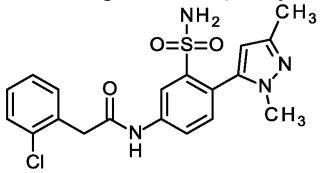
5-Амино-2-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид (190 мг, 641 мкмоль) растворяли в ДМФА (5.3 мл) и добавляли (2-хлор-6-фторфенил)уксусную кислоту (145 мг, 769 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (560 мкл, 3.2 ммоль) и HATU (390 мг, 1.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (53.8 мг, чистота 99%, выход за 3 стадии 18%).

ЖХ-МС (метод I): Rt = 1.17 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 465 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.24 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.92 (d, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.32-7.50 (m, 3H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.00-8.02 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

Пример 351.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



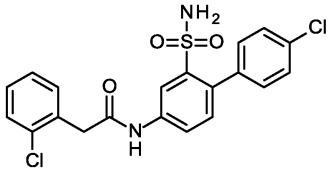
5-Амино-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)бензолсульфонамид (200 мг, 751 мкмоль) растворяли в ДМФА (5.3 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (154 мг, 901 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (620 мкл, 3.8 ммоль) и HATU (457 мг, 1.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Добавляли воду и дихлорметан и фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, покрытом аммиаком (Biotage, гексан/этилацетат) и затем подвергали ВЭЖХ очистке (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (12.6 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 4%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.87 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 417 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=2.16 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

Пример 352.

2-(2-Хлорфенил)-N-(4'-хлор-2-сульфамоилбифенил-4-ил)ацетамид



2-Хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (400 мг, 1.03 ммоль) и (4-хлорфенил)бороновую кислоту (243 мг, 1.55 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл) с последующим добавлением дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (109 мг, 155 мкмоль) и водн. раствора карбоната калия (2.5 мл, 1.0 M, 2.5 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 120°C в микроволновой печи (2 бар, 50 Вт). После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, этилацетат/гексан) с получением 467 мг конечного продукта (чистота 82%, выход 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.39 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 461 $[M-H]^-$.

4'-Хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-4-нитробифенил-2-сульфонамид (467 мг, 1.01 ммоль) растворяли в диоксане (4.8 мл) и добавляли дигидрат хлорида олова(II) (1.14 г, 5.04 ммоль). Реакционную смесь пе-

ремешивали в течение 2 ч при 70°C. После этого смесь фильтровали через силикагель, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт суспендировали в дихлорметане и снова фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (230 мг).

4-Амино-4'-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)бифенил-2-сульфонамид (110 мг, 254 мкмоль) растворяли в ДМФА (1.8 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (52.0 мг, 305 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (210 мкл, 1.3 ммоль) и HATU (155 мг, 407 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч и добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (150 мг).

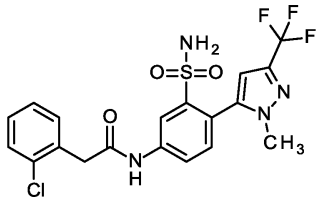
N-{4'-Хлор-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]бифенил-4-ил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид (150 мг, 256 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1.5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (990 мкл, 13 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с толуолом. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (29.8 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 25%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.20 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 432 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.89 (s, 2H), 7.17-7.27 (m, 3H), 7.30-7.39 (m, 4H), 7.40-7.48 (m, 4H), 7.82 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.63 (s, 1H).

Пример 353.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



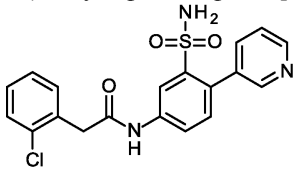
5-Амино-2-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонамид (300 мг, 937 мкмоль) растворяли в ДМФА (6.6 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (192 мг, 1.12 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (820 мкл, 4.7 ммоль) и HATU (570 мг, 1.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (28.2 мг, чистота 99%, выход за 3 стадии 6%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 471 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.59 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 5H), 7.85-7.93 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.79 (s, 1H).

Пример 354.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(пиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



N-{4-бром-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 451 мкмоль) и пиридин-3-илбороновую кислоту (83.2 мг, 677 мкмоль) растворяли в ДМФА (10 мл) с последующим добавлением водн. раствора карбоната калия (1.1 мл, 1.0 М, 1.1 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (47.7 мг, 67.7 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 30 мин при 120°C в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (740 мг).

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(пиридин-3-ил)фенил}ацетамид (347 мг, 628 мкмоль) растворяли в дихлорметане (5.0 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5.0 мл, 65 ммоль). Перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель

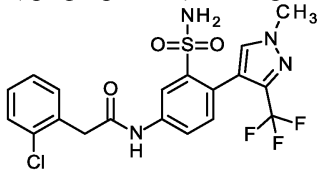
удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (49.6 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 19%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.85 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 400 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.90 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 5H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.81-7.89 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.49-8.59 (m, 2H), 10.66 (s, 1H).

Пример 355.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (200 мг, 436 мкмоль) и [1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]бороновую кислоту (169 мг, 872 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (8.0 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (15.3 мг, 21.8 мкмоль) и трифенилфосфин (5.72 мг, 21.8 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (540 мкл, 2.0 M, 1.1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (250 мг).

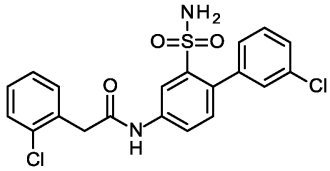
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]фенил)ацетамид (250 мг, 474 мкмоль) растворяли в метаноле (4.9 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (130 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (3.60 мг, чистота 98%, выход за 2 стадии 2%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.20 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 471 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.88 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.14-7.29 (m, 3H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

Пример 356.

2-(2-Хлорфенил)-N-(3'-хлор-2-сульфамоилбифенил-4-ил)ацетамид



2-Хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (400 мг, 1.03 ммоль) и (3-хлорфенил)бороновую кислоту (243 мг, 1.55 ммоль) растворяли в ДМФА (20 мл) с последующим добавлением дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (109 мг, 155 мкмоль) и водн. раствора карбоната калия (2.5 мл, 1.0 M, 2.5 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 120°C в микроволновой печи (2 бар, 50 Вт). После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage, этилацетат/гексан) с получением 702 мг продукта.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.39 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 461 $[M-H]^-$.

3'-Хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-4-нитробифенил-2-сульфонамид (470 мг, 1.02 ммоль) растворяли в диоксане (4.9 мл) и добавляли дигидрат хлорида олова(II) (1.15 г, 5.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C. После этого смесь фильтровали через силикагель, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт суспендировали в дихлорметане и снова фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (652 мг).

4-Амино-3'-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)бифенил-2-сульфонамид (200 мг, чистота 60%, 277 мкмоль) растворяли в ДМФА (2.0 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (56.7 мг, 333 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (230 мкл, 1.4 ммоль) и HATU (169 мг, 443 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили

на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (170 мг).

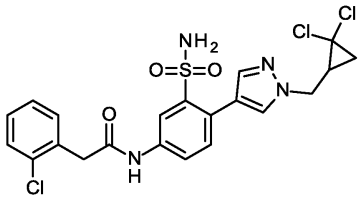
N-{3'-Хлор-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]бифенил-4-ил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид (170 мг, 290 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1.5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1.1 мл) и перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с толуолом. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (22.6 мг, чистота 95%, выход за 4 стадии 17%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.15 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 433 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.90 (s, 2H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

Пример 357.

2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{1-[(2,2-дихлорциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид



2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]ацетамид (200 мг, 448 мкмоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и добавляли карбонат цезия (292 мг, 897 мкмоль), йодид калия (74.5 мг, 448 мкмоль) и 2-(бромметил)-1,1-дихлорциклопропан (101 мг, 493 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 100°C. Добавляли такое же количество реагентов и перемешивание продолжали в течение 24 ч при 100°C. Затем добавляли воду и этилацетат. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

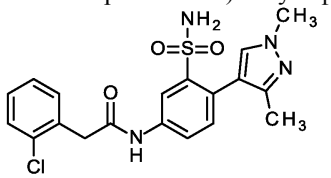
2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{1-[(2,2-дихлорциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)ацетамид (302 мг, 531 мкмоль) растворяли в метаноле (4.4 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (4.4 мл) при комнатной температуре. Спустя 16 ч, добавляли 32% водный раствор гидроксида натрия (200 мкл) и перемешивание продолжали до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (6.80 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 2%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.11 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 511 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.57-1.71 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.30-8.39 (m, 1H), 10.59 (s, 1H).

Пример 358.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



5-Амино-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид (250 мг, 939 мкмоль) растворяли в ДМФА (6.6 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (192 мг, 1.13 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (820 мкл, 4.7 ммоль) и HATU (571 мг, 1.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в метаноле (4 мл) и добавляли 32% водный раствор гидроксида натрия (210 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После этого реакционную смесь нейтрализовали 6 н. HCl и добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли, органическую фазу сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацето-

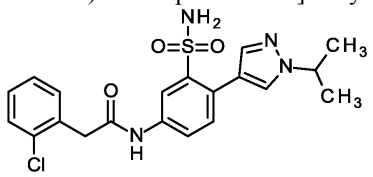
нитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением конечного соединения (19.6 мг, чистота 90%, выход за 3 стадии 4%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.94 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 417 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.77-7.88 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

Пример 359.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



2-Хлор-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 2.11 ммоль) и 1-(пропан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (998 мг, 4.23 ммоль) растворяли в н-пропаноле (28 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (74.4 мг, 106 мкмоль), трифенилфосфин (27.7 мг, 106 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (3.2 мл, 2.0 M, 6.3 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 120°C в микроволновой печи (4 бар/40 Вт). После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с метанолом и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (700 мг).

5-Нитро-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид (700 мг, 2.26 ммоль) растворяли в ТГФ (230 мл) и метаноле (50 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 245 мг, 2.30 ммоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (600 мг).

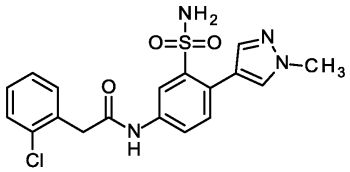
5-Амино-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид (300 мг, 1.07 ммоль) растворяли в ДМФА (7.5 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (219 мг, 1.28 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (880 мкл, 5.4 ммоль) и HATU (651 мг, 1.71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (66.6 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 14%).

ЖХ-МС (метод I): Rt = 1.27 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 431 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.45 (d, 6H), 3.88 (s, 2H), 4.45-4.58 (m, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.78-7.89 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 360.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (900 мг, 1.96 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (490 мг, 2.35 ммоль) растворяли в ДМФА (25 мл) с последующим добавлением фторида калия (251 мг, 4.32 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (CAS 53199-31-8) (50.1 мг, 98.1 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 100°C. Смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт еще один раз подвергали описанной выше методики реакции. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (2.39 г).

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]ацетамид (2.39 г, 5.20 ммоль) растворяли в метаноле (80 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (80 мл) при комнатной температуре. СВЭЖХ указывала, что реакция не завершена, поэтому снова добавляли 25% водный раствор аммиака (80 мл) и перемешивание продолжали до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью

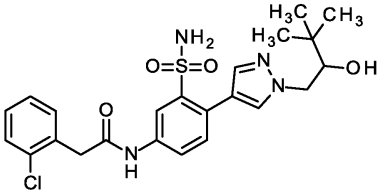
хроматографии на силикагеле (Biotage, 10% этанол в дихлорметане) с последующей ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (327 мг, чистота 98%, выход за 2 стадии 15%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.86 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 403 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.78-3.96 (m, 5H), 7.17 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 361.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(2-гидрокси-3,3-диметилбутил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]ацетамид (250 мг, 561 мкмоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли 2-трет-бутилоксиран (1.68 г, 16.8 ммоль) и карбонат цезия (365 мг, 1.12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (306 мг).

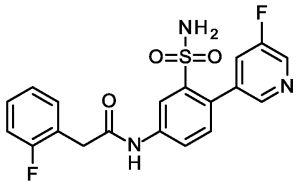
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-{1-[2-гидрокси-3,3-диметилбутил]-1H-пиразол-4-ил}фенил)ацетамид (306 мг, 560 мкмоль) растворяли в метаноле (5.8 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (480 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (8.80 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 3%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.28 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 489 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=0.93 (s, 9H), 3.37-3.51 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 3H), 4.26 (dd, 1H), 4.91 (d, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

Пример 362.

2-(2-Фторфенил)-N-[4-(5-фторпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-фторфенил)ацетамид (750 мг, 1.70 ммоль) и (5-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (478 мг, 3.39 ммоль) растворяли в н-пропаноле (15 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (59.7 мг, 84.8 мкмоль) и трифенилфосфин (22.2 мг, 84.8 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (2.1 мл, 2.0 M, 4.2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (970 мг).

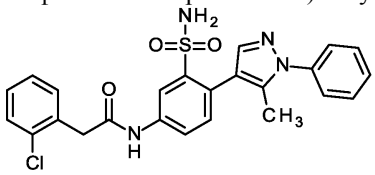
N-[3-{[(Диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид (970 мг, 2.12 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (50 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч. СВЭЖХ указывала, что реакция не завершена, поэтому снова добавляли 25% водный раствор аммиака (50 мл). Перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (126 мг, чистота 99%, выход за 2 стадии 15%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.83 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 402 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.80 (s, 2H), 7.14-7.24 (m, 2H), 7.30-7.47 (m, 5H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.33-8.44 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

Пример 363.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



2-Хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (170 мг, 583 мкмоль) и 5-метил-1-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (248 мг, 874 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (7.8 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (20.5 мг, 29.1 мкмоль), трифенилфосфин (7.64 мг, 29.1 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (730 мкл, 2.0 М, 1.5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (210 мг).

Защитная группа в условиях реакции была частично удалена. Смесь подвергали следующим стадиям.

2-(5-Метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитробензолсульфонамид (210 мг, 586 мкмоль) растворяли в метаноле (30 мл) и ТГФ (59 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 63.6 мг, 598 мкмоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (190 мг).

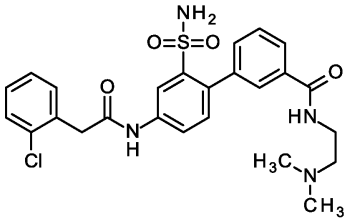
5-Амино-2-(5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид (190 мг, 579 мкмоль) растворяли в ДМФА (4.1 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (118 мг, 694 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (500 мкл, 2.9 ммоль) и HATU (352 мг, 926 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в метаноле (5 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (130 мкл) при 45°C до полного снятия защиты. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (10.0 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 3%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.35 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 479 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=2.16 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.51-7.62 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.84-7.93 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.63 (s, 1H).

Пример 364.

4'-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-N-[2-(диметиламино)этил]-2'-сульфамоилбифенил-3-карбоксамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 654 мкмоль) и N-[2-(диметиламино)этил]-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид (229 мг, 719 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (13 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (23.0 мг, 32.7 мкмоль) и трифенилфосфин (8.58 мг, 32.7 мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (2.0 мл, 1.0 М, 2.0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт распределяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (350 мг).

4'-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-N-[2-(диметиламино)этил]-2'-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}бифенил-3-карбоксамид (350 мг, 614 мкмоль) растворяли в метаноле (40 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (40 мл) при комнатной температуре до

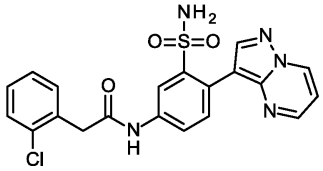
завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (19.5 мг, чистота 96%, выход за 2 стадии 6%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.95 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 513 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=2.20 (s, 6H), 2.44 (t, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.76-7.86 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 8.31-8.44 (m, 2H), 10.63 (s, 1H).

Пример 365.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



2-Бром-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (229 мг, 680 мкмоль) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин (250 мг, 1.02 ммоль) растворяли в н-пропаноле (9.1 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (23.9 мг, 34.0 мкмоль), трифенилфосфин (8.92 мг, 34.0 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (850 мкл, 2.0 M, 1.7 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт распределяли между дихлорметаном и водой. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (260 мг).

N-[(Диметиламино)метилиден]-5-нитро-2-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)бензолсульфонамид (260 мг, 694 мкмоль) растворяли в метаноле (30 мл) и ТГФ (70 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 75.4 мг, 708 мкмоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

5-Амино-N-[(диметиламино)метилиден]-2-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)бензолсульфонамид (330 мг, 958 мкмоль) растворяли в ДМФА (6.7 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (196 мг, 1.15 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (830 мкл, 4.8 ммоль) и HATU (583 мг, 1.53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (480 мг).

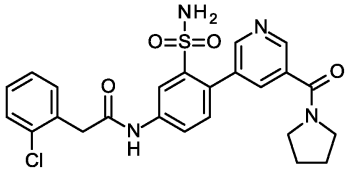
2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)фенил]ацетамид (450 мг, 905 мкмоль) растворяли в метаноле (10 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (100 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (9.60 мг, чистота 95%, выход за 4 стадии 2%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.90 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 440 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.90 (s, 2H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.51-8.61 (m, 1H), 9.11-9.21 (m, 1H), 10.64 (s, 1H).

Пример 366.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[5-(пирролидин-1-илкарбонил)пиридин-3-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (250 мг, 545 мкмоль) и пирролидин-1-ил-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]метанон (165 мг, 545 мкмоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (19.2 мг, 27.2 мкмоль) и трифенилфосфин (7.15 мг, 27.2

мкмоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и добавляли водн. раствор карбоната калия (1.6 мл, 1.0 М, 1.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°С в течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (280 мг).

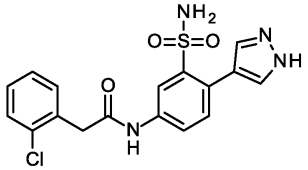
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[5-(пирролидин-1-илкарбонил)пиридин-3-ил]фенил)ацетамид (280 мг, 505 мкмоль) растворяли в метаноле (25 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (25 мл) при комнатной температуре до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (67.3 мг, чистота 97%, выход за 2 стадии 26%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.89 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 497 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.73-1.99 (m, 4H), 3.43-3.52 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.82-7.89 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

Пример 367.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



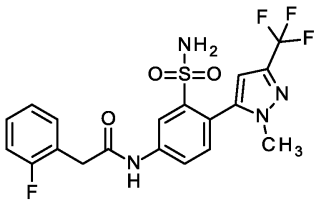
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}ацетамид (197 мг, 414 мкмоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (950 мкл, 12 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре до завершения реакции. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (30.9 мг, чистота 95%, выход 18%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.89 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 389 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.88 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.70-7.91 (m, 2H), 7.91-8.11 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.57 (s, 1H), 12.92 (s, 1H).

Пример 368.

2-(2-Фторфенил)-N-{4-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



2-Хлор-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (550 мг, 1.89 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (1.04 г, 3.77 ммоль) растворяли в н-пропаноле (25 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (66.4 мг, 94.3 мкмоль), трифенилфосфин (24.7 мг, 94.3 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (2.4 мл, 2.0 М, 4.7 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали при 80°С в течение 16 ч. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (660 мг).

2-[1-Метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-5-нитробензолсульфонамид (660 мг, 1.88 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл) и ТГФ (30 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли платину на древесном угле (нагрузка 5%, 375 мг, 1.92 ммоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (600 мг). В условиях реакции наблюдали частичное снятие защиты, соответственно, на следующие стадии переносили смесь.

5-Амино-2-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонамид (300 мг, 937 мкмоль) растворяли в ДМФА (7.8 мл) и добавляли (2-фторфенил)уксусную кислоту (173 мг, 1.12 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (820 мкл, 4.7 ммоль) и HATU (570 мг, 1.50 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении.

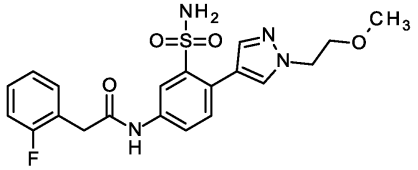
Сырой продукт растворяли в метаноле (20 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (1.6 мл) при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (10.2 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 2%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.10 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 455 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.58 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.29-7.48 (m, 5H), 7.84-7.93 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

Пример 369.

2-(2-Фторфенил)-N-{4-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



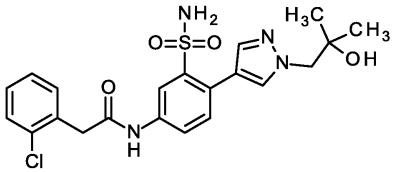
5-Амино-2-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид (190 мг, 641 мкмоль) растворяли в ДМФА (5.3 мл) и добавляли (2-фторфенил)уксусную кислоту (119 мг, 769 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (560 мкл, 3.2 ммоль) и HATU (390 мг, 1.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч, затем добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (66.4 мг, чистота 95%, выход 23%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.96 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 529 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.24 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.29-7.48 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

Пример 370.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]ацетамид (180 мг, 404 мкмоль) растворяли в ДМФА (4 мл), добавляли 2,2-диметилоксиран (1.3 мл, 14 ммоль) и карбонат цезия (263 мг, 807 мкмоль) и реакционную смесь нагревали в течение 30 мин при 130°C в микроволновой печи (2 бар/35 Вт). После этого смесь фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (250 мг).

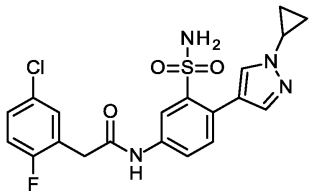
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил]фенил)ацетамид (250 мг, 483 мкмоль) растворяли в метаноле (5.0 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (270 мкл) при 80°C до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сырой продукт растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%), затем Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (2.60 мг, чистота 95%, выход за 2 стадии 1%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.88 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 461 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.09 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

Пример 371.

2-(5-Хлор-2-фторфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



5-Амино-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид (200 мг, 600 мкмоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли (5-хлор-2-фторфенил)уксусную кислоту (136 мг, 720 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (520 мкл, 3.0 ммоль) и HATU (456 мг, 1.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли воду и этилацетат. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

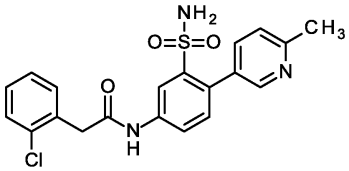
2-(5-Хлор-2-фторфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]ацетамид (302 мг, 600 мкмоль) растворяли в метаноле (5.0 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (5.0 мл) при комнатной температуре. Спустя 16 ч добавляли такое же количество аммиака и перемешивание продолжали до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (27.6 мг, чистота 96%, выход за 2 стадии 10%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.99 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 447 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3OD): δ [м.д.]=1.03-1.08 (m, 2H), 1.13-1.19 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.37 (d, 1H).

Пример 372.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(6-метилпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



2-Бром-N-[(диметиламино)метилиден]-5-нитробензолсульфонамид (200 мг, 595 мкмоль) и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (261 мг, 1.19 ммоль) растворяли в н-пропаноле (55 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (20.9 мг, 29.7 мкмоль), трифенилфосфин (10.8 мг, 29.7 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (890 мкл, 2.0 M, 1.8 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и нагревали при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи. После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. В условиях реакции наблюдали снятие защиты, соответственно, на следующие стадии переносили свободный сульфонамид.

2-(6-Метилпиридин-3-ил)-5-нитробензолсульфонамид (450 мг, 1.53 ммоль) растворяли в метаноле (70 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 167 мг, 1.56 ммоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт перегоняли совместно с ТГФ и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (400 мг).

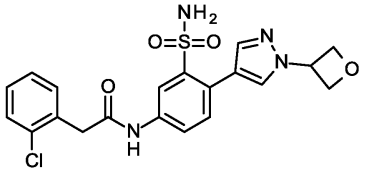
5-Амино-2-(6-метилпиридин-3-ил)бензолсульфонамид (200 мг, 760 мкмоль) растворяли в ДМФА (5.3 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (155 мг, 911 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (630 мкл, 3.8 ммоль) и HATU (462 мг, 1.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (33.3 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 10%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.94 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 414 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.11 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.20-7.39 (m, 6H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.78-7.89 (m, 1H), 8.31-8.44 (m, 2H), 10.66 (s, 1H).

Пример 373.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



2-Бром-5-нитробензолсульфонамид (100 мг, 356 мкмоль) и 1-(оксетан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (107 мг, 427 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (4.8 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (CAS 13965-03-2) (12.5 мг, 17.8 мкмоль), трифенилфосфин (4.67 мг, 17.8 мкмоль) и водн. раствор карбоната калия (530 мкл, 2.0 М, 1.1 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи (4 бар/40 Вт). После этого смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт перегоняли совместно с метанолом и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (120 мг).

5-Нитро-2-[1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид (120 мг, 370 мкмоль) растворяли в ТГФ (37 мл) и колбу наполняли азотом. Добавляли палладий на древесном угле (нагрузка 10%, 40.2 мг, 377 мкмоль) и колбу вакуумировали и затем наполняли водородом (1 бар). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (110 мг).

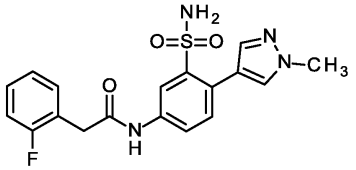
5-Амино-2-[1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид (110 мг, 374 мкмоль) растворяли в ДМФА (2.6 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (76.5 мг, 448 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (330 мкл, 1.9 ммоль) и HATU (227 мг, 598 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (38.6 мг, чистота 95%, выход за 3 стадии 22%).

ЖХ-МС (метод J): Rt = 1.09 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 445 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.88 (s, 2H), 4.86-5.00 (m, 4H), 5.54-5.68 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.78-7.86 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.27-8.35 (m, 1H), 10.58 (s, 1H).

Пример 374.

2-(2-Фторфенил)-N-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



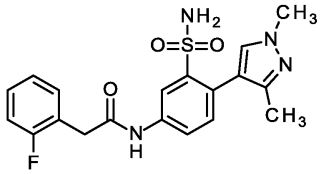
5-Амино-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид (200 мг, 793 мкмоль) растворяли в ДМФА (6.6 мл) и добавляли (2-фторфенил)уксусную кислоту (147 мг, 951 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (350 мкл, 4.0 ммоль) и HATU (482 мг, 1.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (75.6 мг, чистота 95%, выход 23%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.90 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 387 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.76 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.12-7.27 (m, 4H), 7.30-7.44 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

Пример 375.

N-[4-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



Использовали смесь (диметиламино)метилен-защищенного/незащищенного исходного вещества.

5-Амино-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонамид (250 мг, 939 мкмоль) растворяли в ДМФА (7.8 мл) и добавляли (2-фторфенил)уксусную кислоту (174 мг, 1.13 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (820 мкл, 4.7 ммоль) и HATU (571 мг, 1.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Добавляли дихлорметан и воду. Фазы разделяли и водную

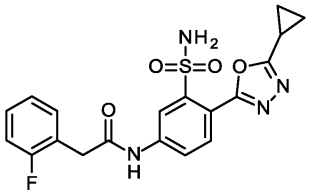
фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в метаноле (10 мл) и обрабатывали 32% водным раствором гидроксида натрия (0.2 мл) при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали и добавляли воду и дихлорметан. Фазы разделяли и объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью (Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (28.0 мг, чистота 90%, выход 7%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.94 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 456 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.99 (s, 3H), 3.77 (s, 5H), 6.91 (s, 2H), 7.14-7.25 (m, 3H), 7.29-7.46 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.77-7.85 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 10.56 (s, 1H).

Пример 376.

N-[4-(5-Циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



5-Амино-2-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид (100 мг, 298 мкмоль) растворяли в ДМФА (5.0 мл) и добавляли (2-фторфенил)уксусную кислоту (55.2 мг, 358 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (260 мкл, 1.5 ммоль) и HATU (227 мг, 596 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (290 мг).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.00 мин; МС (ESI положит.): m/z = 472 $[M+H]^+$.

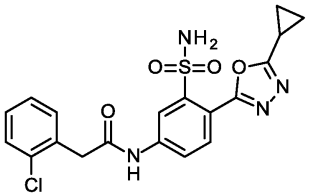
N-[4-(5-Циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид (290 мг, 615 мкмоль) растворяли в метаноле (50 мл) и обрабатывали концентрированным раствором аммиака (10 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и после ВЭЖХ очистки (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) получали указанное в заголовке чистое соединение (56.8 мг, чистота 98%, выход за 2 стадии 22%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.02 мин; МС (ESI положит.): m/z = 417 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.07-1.22 (m, 4H), 2.34 (tt, 1H), 3.82 (s, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.88 (s, 1H).

Пример 377.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



5-Амино-2-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-[(диметиламино)метилиден]бензолсульфонамид (100 мг, 298 мкмоль) растворяли в ДМФА (5.0 мл) и добавляли (2-хлорфенил)уксусную кислоту (61.0 мг, 358 мкмоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (260 мкл, 1.5 ммоль) и HATU (227 мг, 596 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого добавляли 0.5 экв. всех реагентов и перемешивание продолжали в течение 16 ч при комнатной температуре. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили на фильтре Ватмана и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (340 мг).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.05 мин; МС (ESI положит.): m/z = 488 $[M+H]^+$.

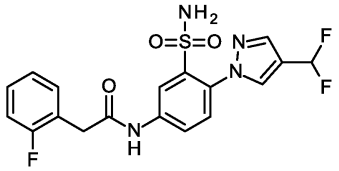
2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил]ацетамид (340 мг, 697 мкмоль) растворяли в метаноле (10 мл) и обрабатывали концентрированным раствором аммиака (10 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и после ВЭЖХ очистки получали чистый продукт (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (56.6 мг, чистота 93%, выход за 2 стадии 17%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.06 мин; МС (ESI положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=1.06-1.22 (m, 4H), 2.28-2.39 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 10.90 (s, 1H).

Пример 378.

N-{4-[4-(Дифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид



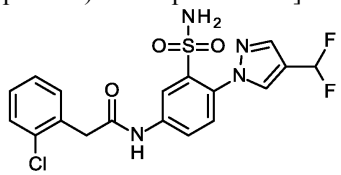
В соответствии с общими методиками GP2.3 и GP6.1, 2-[4-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-N-[(диметиламино)метилен]-5-нитробензол сульфонамид (250 мг, 0.670 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (154 мг, 1.00 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.02 мин, МС (ESI положит.): m/z = 425 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.80 (s, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.47 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H), 10.79 (s, 1H).

Пример 379.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



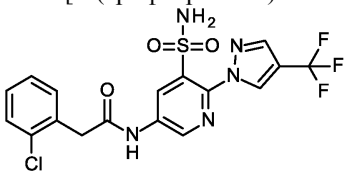
В соответствии с общими методиками GP2.3 и GP6.1, 2-[4-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-N-[(диметиламино)метилен]-5-нитробензолсульфонамид (250 мг, 0.670 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (154 мг, 1.00 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.05 мин, МС (ESI положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.91 (s, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H), 10.81 (s, 1H).

Пример 380.

2-(2-Хлорфенил)-N-{5-сульфамоил-6-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамид



5-Амино-N-[(диметиламино)метилиден]-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-сульфонамид (250 мг, 690 мкмоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (177 мг, 1.03 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и последовательно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (600 мкл, 3.4 ммоль) и 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана (310 мкл, 1.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и воду. Фазы разделяли и органическую фазу сушили на фильтре Ватмана. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (400 мг).

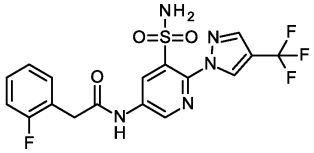
2-(2-Хлорфенил)-N-(5-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-6-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил)ацетамид (400 мг, 777 мкмоль) растворяли в метаноле (37 мл) и обрабатывали 40% водным раствором гидроксида натрия (24 мкл, 1.9 ммоль) в течение 1 ч при 50°C. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ хроматографии (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) с получением 3.8 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95%, выход за 2 стадии 1%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.93 мин; МС (ESI положит.): m/z = 460 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.95 (s, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 11.06 (s, 1H).

Пример 381.

2-(2-Фторфенил)-N-{5-сульфамоил-6-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамид



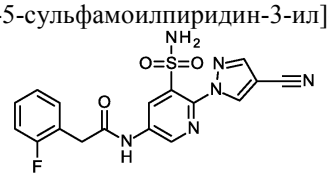
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 380 в 2-е стадии исходя из 5-амино-N-[(диметиламино)метилиден]-2-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-сульфонамида (250 мг, 690 мкмоль), после заключительной ВЭЖХ очистки (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (12.8 мг, чистота 90%, выход 4%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.90 мин; МС (ESI положит.): m/z = 444 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.д.]=3.85 (s, 2H), 7.13-7.26 (m, 2H), 7.29-7.47 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

Пример 382.

N-[6-(4-Циано-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



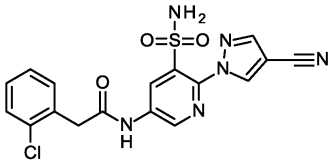
В соответствии с общей методикой GP6.1, сырой 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-[(диметиламино)метилен]пиридин-3-сульфонамид (200 мг) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (145 мг, 0.94 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (13 мг, 0.0325 ммоль, выход за 5 стадий 2%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.96 мин, МС (ESI положит.): m/z = 401 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.85 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.63 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 11.06 (s, 1H).

Пример 383.

2-(2-Хлорфенил)-N-[6-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]ацетамид



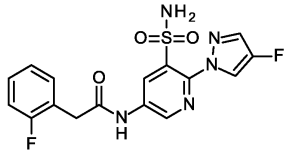
В соответствии с общей методикой GP6.1, сырой 5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-[(диметиламино)метилен]пиридин-3-сульфонамид (55 мг) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (41 мг, 0.26 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение. Указанное в заголовке соединение осаждалось во время реакции и было выделено путем фильтрования, дальнейшая очистка не требовалась (20.5 мг, 0.0492 ммоль, выход за 5 стадий 9%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.01 мин, МС (ESI положит.): m/z = 417 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.95 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 11.08 (s, 1H).

Пример 384.

2-(2-Фторфенил)-N-[6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]ацетамид



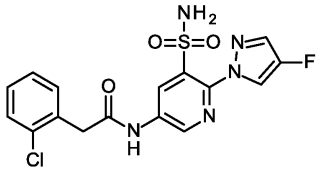
В соответствии с общей методикой GP6.1, сырой 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-сульфонамид (150 мг) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (111 мг, 0.72 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (24 мг, 0.061 ммоль, выход за 5 стадий 8%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.98 мин, МС (ESI положит.): m/z = 394 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.99 (s, 1H).

Пример 385.

2-(2-Хлорфенил)-N-[6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]ацетамид



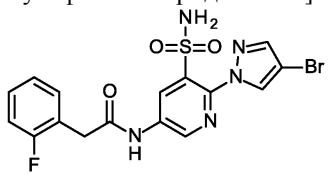
В соответствии с общей методикой GP6.1, сырой 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-сульфонамид (150 мг) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (123 мг, 0.72 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (25 мг, 0.061 ммоль, выход за 5 стадий 8%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.03 мин, МС (ESI положит.): m/z = 410 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.84 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.97 (s, 1H).

Пример 386.

N-[6-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



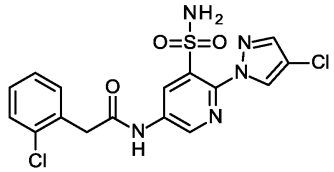
В соответствии с общей методикой GP6.1, сырой 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-[(диметиламино)метилен]пиридин-3-сульфонамид (84 мг) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (50.5 мг, 0.33 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение. Целевой продукт осаждался во время реакции и был выделен путем фильтрования, дальнейшая очистка не требовалась (14 мг, 0.0308 ммоль, выход за 5 стадий 12%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.10 мин, МС (ESI положит.): m/z = 454/456 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.84 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.99 (s, 1H).

Пример 387.

2-(2-Хлорфенил)-N-[6-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]ацетамид



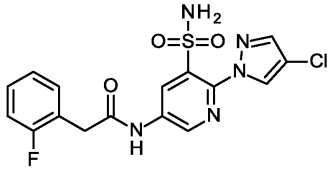
В соответствии с общей методикой GP6.1, сырой 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-[(диметиламино)метилен]пиридин-3-сульфонамид (100 мг) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (77.8 мг, 0.46 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение. Указанное в заголовке соединение осаждалось во время реакции и было выделено путем фильтрования, дальнейшая очистка не требовалась (38 мг, 0.0891 ммоль, выход за 5 стадий 27%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин, МС (ESI положит.): m/z = 426 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 11.01 (s, 1H).

Пример 388.

N-[6-(4-Хлор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



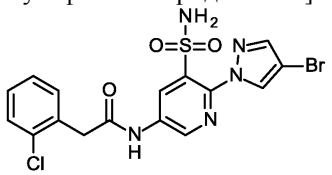
В соответствии с общей методикой GP6.1, сырой 5-амино-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-N-[(диметиламино)метилен]пиридин-3-сульфонамид (100 мг) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (70 мг, 0.46 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение. Указанное в заголовке соединение осаждалось во время реакции и было выделено путем фильтрования, дальнейшая очистка не требовалась (8 мг, 0.0195 ммоль, выход за 5 стадий 6%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин, МС (ESI положит.): m/z = 410 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.84 (s, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.99 (s, 1H).

Пример 389.

N-[6-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



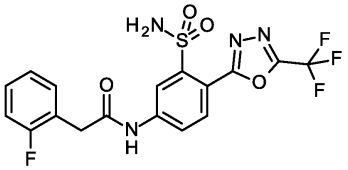
В соответствии с общей методикой GP6.1, сырой 5-амино-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-[(диметиламино)метилен]пиридин-3-сульфонамид (84 мг) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (55.9 мг, 0.33 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение. Указанное в заголовке соединение осаждалось во время реакции и было выделено путем фильтрования, дальнейшая очистка не требовалась (20 мг, 0.0425 ммоль, выход за 5 стадий 17%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин, МС (ESI положит.): m/z = 470/472 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 11.02 (s, 1H).

Пример 390.

2-(2-Фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}ацетамид



2-(2-Фторфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}ацетамид (268 мг, 451 мкмоль) растворяли в дихлорметане (7.3 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.7 мл, 23 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 12%, чистота 99%).

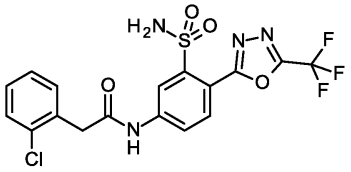
ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.93 мин.

МС (ESI положит.): m/z = 445 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.85 (s, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 11.00 (s, 1H).

Пример 391.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}ацетамид



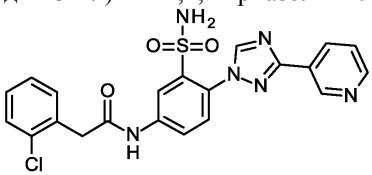
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}ацетамид (276 мг, 451 мкмоль) растворяли в дихлорметане (7.3 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.7 мл, 23 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 11%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.97 мин МС (ESI положит.): m/z = 461 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.95 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 11.01 (s, 1H).

Пример 392.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[3-(пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 3-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин (283 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (197 мг, 1.15 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм,

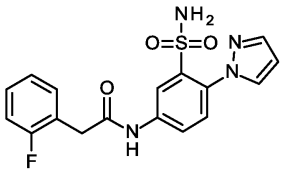
метанол/вода + 0.1% трифторуксусной кислоты) (10 мг, 0.0213 ммоль, выход за 4 стадии 2%, чистота 96%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.90 мин; МС (ESI положит.): m/z = 469 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.48 (dt, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 10.88 (s, 1H).

Пример 393.

2-(2-Фторфенил)-N-[4-(1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



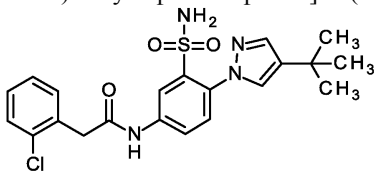
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.2 и GP4.3, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (250 мг, 0.65 ммоль), 1H-пиразол (66 мг, 0.97 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (120 мг, 0.78 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (11 мг, 0. 294 ммоль, выход за 4 стадии 5%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.91 мин; МС (ESI положит.): m/z = 375 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.80 (s, 2H), 6.51 (t, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

Пример 394.

N-[4-(4-трет-Бутил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-трет-бутил-1H-пиразол (241 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (330 мг, 1.94 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и два раза очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (28 мг, 0.0626 ммоль, выход за 4 стадии 3%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 447 $[M+H]^+$.

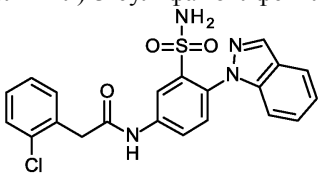
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.27 (s, 9H), 3.89 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 5.52 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

Пример 395 и пример 396.

В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 2H-индазол (229 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (321 мг, 1.88 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в два указанных в заголовке соединения и очищали и разделяли на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)).

Пример 395.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1H-индазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



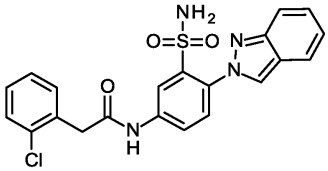
58 мг, 0.132 ммоль, выход за 4 стадии 10%, чистота 99%.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.33 мин; МС (ESI положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.93 (s, 2H), 7.26 (ddd, 1H), 7.29-7.40 (m, 5H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.89 (dt, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.84 (s, 1H).

Пример 396.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2H-индазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



14 мг, 0.0318 ммоль, выход за 4 стадии 2%, чистота 99%.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.27 мин; МС (ESI положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$.

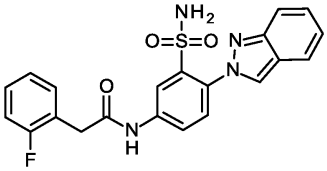
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.93 (s, 2H), 7.14 (ddd, 1H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.64 (br s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 10.86 (s, 1H).

Пример 397 и пример 398.

В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 2H-индазол (229 мг, 1.94 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (290 мг, 1.88 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в два указанных в заголовке соединения и очищали и разделяли на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)).

Пример 397.

2-(2-Фторфенил)-N-[4-(2H-индазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



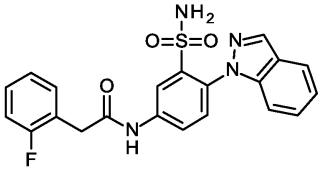
15 мг, 0.0353 ммоль, выход за 4 стадии 3%, чистота 99%.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 425 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.83 (s, 2H), 7.11-7.24 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.43 (td, 1H), 7.63 (br s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).

Пример 398.

2-(2-Фторфенил)-N-[4-(1H-индазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



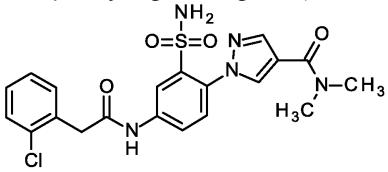
70 мг, 0.0165 ммоль, выход за 4 стадии 13%, чистота 99%.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.27 мин; МС (ESI положит.): m/z = 425 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.83 (s, 2H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.29-7.39 (m, 4H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.84 (s, 1H).

Пример 399.

1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-N,N-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), N,N-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (270 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (330 мг, 1.94 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и два раза очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (35 мг, 0.0758 ммоль, выход за 4 стадии 6%, чистота 97%).

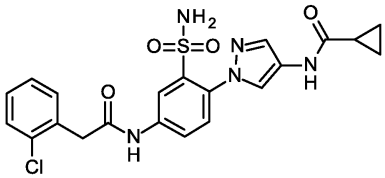
ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.91 мин; МС (ESI положит.): m/z = 462 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.97 (br s, 3H), 3.18 (br s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 400.

N-[1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-

ил]циклопропанкарбоксамид



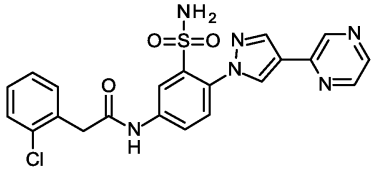
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), N-(1H-пиразол-4-ил)циклопропанкарбоксамид (293 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (330 мг, 1.94 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и два раза очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (44 мг, 0.0928 ммоль, выход за 4 стадии 7%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.98 мин; МС (ESI положит.): m/z = 474 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 0.76-0.82 (m, 4H), 1.72 (quin, 1H), 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).

Пример 401.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-(пиразин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



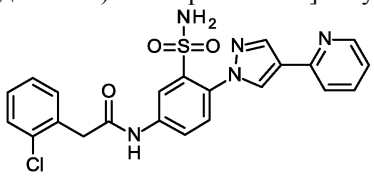
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 2-(1H-пиразол-4-ил)пиразин (283 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (330 мг, 1.94 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (41 мг, 0.0874 ммоль, выход за 4 стадии 7%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.98 мин; МС (ESI положит.): m/z = 469 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.92 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 402.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



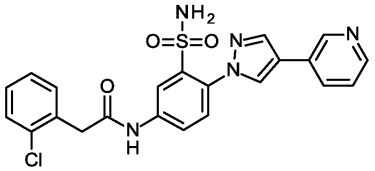
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 2-(1H-пиразол-4-ил)пиридин (281 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (330 мг, 1.94 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и два раза очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (54 мг, 0.115 ммоль, выход за 4 стадии 9%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.91 мин; МС (ESI положит.): m/z = 468 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.91 (s, 2H), 7.24 (ddd, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.76-7.85 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.57 (ddd, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 403.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-

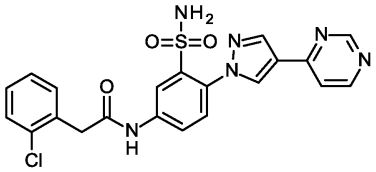
диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 3-(1H-пиразол-4-ил)пиридин (281 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (330 мг, 1.94 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и два раза очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (20 мг, 0.0427 ммоль, выход за 4 стадии 3%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.92 мин; МС (ESI положит.): m/z = 468 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.92 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.09 (dt, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.81 (s, 1H).

Пример 404.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-(пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



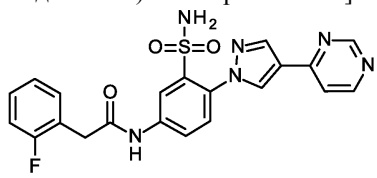
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (250 мг, 0.65 ммоль), 4-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин (142 мг, 0.97 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (162 мг, 0.95 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (6.1 мг, 0.0130 ммоль, выход за 4 стадии 2%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод I): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 469 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.92 (s, 2H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.83 (s, 1H).

Пример 405.

2-(2-Фторфенил)-N-{4-[4-(пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (250 мг, 0.65 ммоль), 4-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин (142 мг, 0.97 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (146 мг, 0.95 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (7.3 мг, 0.0161 ммоль, выход за 4 стадии 2%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод I): Rt = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 453 $[M+H]^+$.

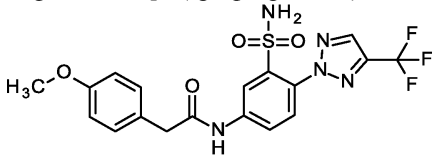
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.81 (s, 2H), 6.50-8.00 (очень широкий пик у базовой линии, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).

Пример 406 и 407.

В соответствии с общими методиками GP2.4 и GP6.3, региоизомерную смесь N-[(диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]бензолсульфонамида и N-[(диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]бензолсульфонамида (159 мг, 0.404 ммоль) и (4-метоксифенил)уксусную кислоту (99.8 мг, 0.60 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанные в заголовке соединения, которые очищали и разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)).

Пример 406.

2-(4-Метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид



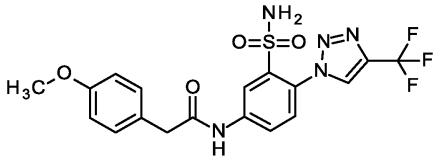
17 мг, 0.0373 ммоль, выход за 3 стадии 9%, чистота 97%.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.99 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 454 [M-H]$^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.64 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.90 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (br s, 2H), 7.73 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).

Пример 407.

2-(4-Метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид



48 мг, 0.105 ммоль, выход за 3 стадии 26%, чистота 97%.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.81 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 454 [M-H]$^-$.

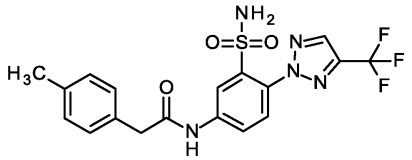
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.65 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.91 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.33 (br s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.79 (s, 1H).

Пример 408 и 409.

В соответствии с общими методиками GP2.4 и GP6.3, региоизомерную смесь N-[(диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]бензолсульфонамида и N-[(диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]бензолсульфонамида (159 мг, 0.404 ммоль) и (4-метилфенил)уксусную кислоту (90.1 мг, 0.60 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанные в заголовке соединения, которые очищали и разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)).

Пример 408.

2-(4-Метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид

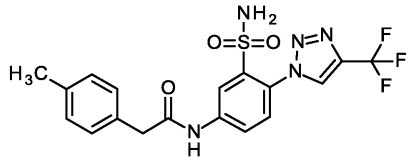


12.4 мг, 0.0282 ммоль, выход за 3 стадии 7%, чистота 98%, после дополнительной очистки с помощью другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.19 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 438 [M-H]$^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.28 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.73 (d, 1H), 8.01 (dd 1H), 8.42 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 409.

2-(4-Метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид



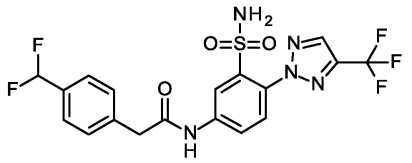
22.3 мг, 0.0507 ммоль, выход за 3 стадии 13%, чистота 98%.

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.98 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 438 [M-H]$^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.28 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.62 (br s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 410.

2-[4-(Дифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид



В соответствии с общими методиками GP2.4 и GP6.4, N-[(диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]бензолсульфонамид (48 мг, 0.123 ммоль) и [4-(дифторметил)фенил]уксусную кислоту (36.5 мг, 0.20 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение, которое осаждалось из реакционной смеси после последней стадии (15 мг, 0.0316 ммоль, выход за 3 стадии 26%, чистота 95%).

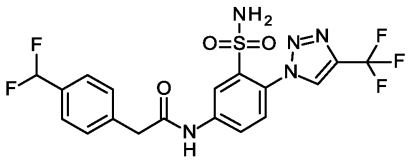
ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.16 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 474 [M-H]$^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.81 (s, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.55 (d, 2H),

7.74 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 10.88 (s, 1H).

Пример 411.

2-[4-(Дифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид



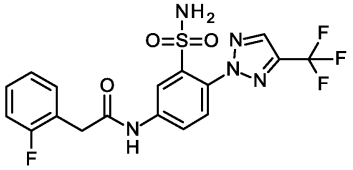
В соответствии с общими методиками GP2.4 и GP6.4, N-[(диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (45 мг, 0.115 ммоль) и [4-(дифторметил)фенил]уксусную кислоту (40 мг, 0.22 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) (16 мг, 0.0337 ммоль, выход за 3 стадии 29%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.88 мин; МС (ESI положит.): m/z = 476 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.82 (s, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.37-7.60 (m, 6H), 7.67 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.89 (s, 1H).

Пример 412.

2-(2-Фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид



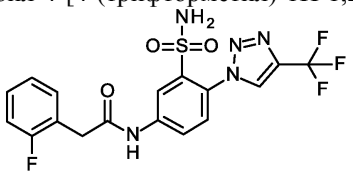
В соответствии с общими методиками GP2.4 и GP6.4, N-[(диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]бензолсульфонамид (48 мг, 0.123 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (30.2 мг, 0.20 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (3 мг, 0.00677 ммоль, выход за 3 стадии 6%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 442 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.83 (s, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.51 (m, 4H), 7.75 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 10.90 (s, 1H).

Пример 413.

2-(2-Фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид



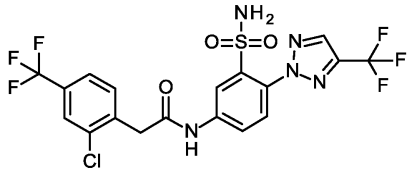
В соответствии с общими методиками GP2.4 и GP6.4, N-[(диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (45 мг, 0.115 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (33.2 мг, 0.22 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) (21 мг, 0.0474 ммоль, выход за 3 стадии 41%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.82 мин; МС (ESI положит.): m/z = 444 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.83 (s, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.57 (br s, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 10.90 (s, 1H).

Пример 414.

2-[2-Хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид



В соответствии с общими методиками GP2.4 и GP6.4, N-[(диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-

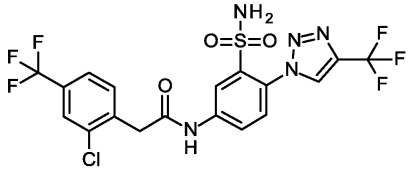
(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]бензолсульфонамид (48 мг, 0.123 ммоль) и [2-хлор-4-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (46.7 мг, 0.20 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (5 мг, 0.00947 ммоль, выход за 3 стадии 5%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.29 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 526 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 4.06 (s, 2H), 7.46 (br s, 2H), 7.68-7.78 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).

Пример 415.

2-[2-Хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид



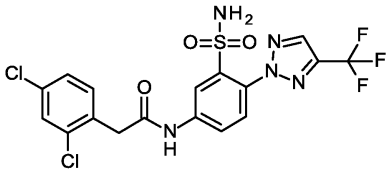
В соответствии с общими методиками GP2.4 и GP6.4, N-[(диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (45 мг, 0.115 ммоль) и [2-хлор-4-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (51.4 мг, 0.22 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) (17 мг, 0.0322 ммоль, выход за 3 стадии 28%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 528 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 4.06 (s, 2H), 7.57 (br s, 2H), 7.65-7.77 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).

Пример 416.

2-(2,4-Дихлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид



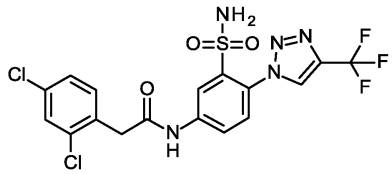
В соответствии с общими методиками GP2.4 и GP6.4, N-[(диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]бензолсульфонамид (48 мг, 0.123 ммоль) и (2,4-дихлорфенил)уксусную кислоту (40.2 мг, 0.20 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение, которое осаждалось после последней стадии из реакционной смеси (26 мг, 0.0526 ммоль, выход за 3 стадии 43%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.26 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 492 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

Пример 417.

2-(2,4-Дихлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид



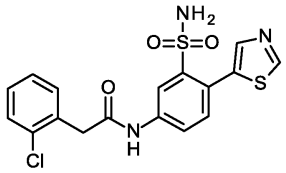
В соответствии с общими методиками GP2.4 и GP6.4, N-[(диметиламино)метилен]-5-нитро-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]бензолсульфонамид (45 мг, 0.115 ммоль) и (2,4-дихлорфенил)уксусную кислоту (44.1 мг, 0.22 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) (17 мг, 0.0344 ммоль, выход за 3 стадии 30%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.98 мин; МС (ESI положит.): m/z = 494 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.53-7.71 (m, 4H), 7.97 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 10.93 (s, 1H).

Пример 418.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1,3-тиазол-5-ил)фенил]ацетамид



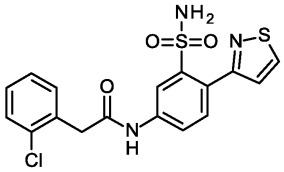
В соответствии с общей методикой GP8.1, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (150 мг, 0.33 ммоль) и 5-бром-1,3-тиазол (97.3 мг, 0.59 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (5.9 мг, 0.0145 ммоль, выход 4%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод I): Rt = 1.22 мин; МС (ESI положит.): m/z = 408 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).

Пример 419.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1,2-тиазол-3-ил)фенил]ацетамид



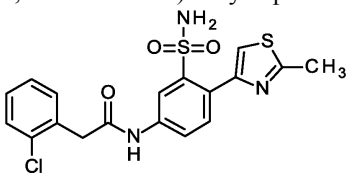
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 3-бром-1,2-тиазол (195 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (2.9 мг, 0.00711 ммоль, выход 1%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод J): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 408 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

Пример 420.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



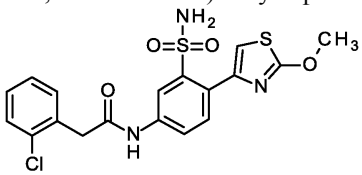
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 4-бром-2-метил-1,3-тиазол (211 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (19 мг, 0.0450 ммоль, выход 7%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.06 мин; МС (ESI положит.): m/z = 422 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.73 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

Пример 421.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2-метокси-1,3-тиазол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 4-бром-2-метокси-1,3-тиазол (230 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (25 мг, 0.057

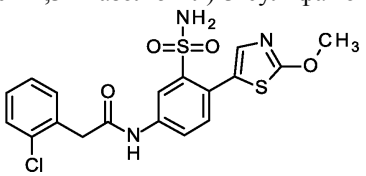
ммоль, выход 9%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 438 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.89 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

Пример 422.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2-метокси-1,3-тиазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



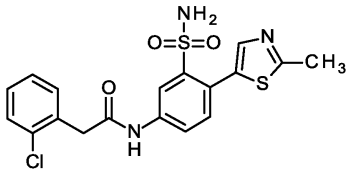
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 5-бром-2-метокси-1,3-тиазол (230 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (23 мг, 0.0525 ммоль, выход 8%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.97 мин; МС (ESI положит.): m/z = 438 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.89 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

Пример 423.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



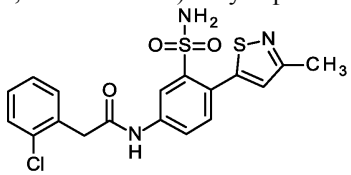
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 5-бром-2-метил-1,3-тиазол (211 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и два раза очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (20 мг, 0.0474 ммоль, выход 7%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.99 мин; МС (ESI положит.): m/z = 422 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.67 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

Пример 424.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



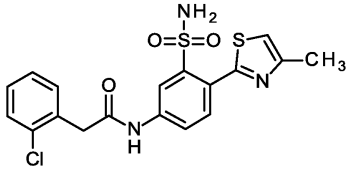
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 5-бром-3-метил-1,2-тиазол (211 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (32 мг, 0.0758 ммоль, выход 12%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод J): Rt = 1.22 мин; МС (ESI положит.): m/z = 422 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.45 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.39-7.50 (m, 5H), 7.87 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

Пример 425.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-

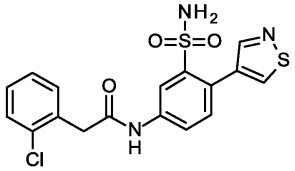
сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 2-бром-4-метил-1,3-тиазол (211 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (35 мг, 0.0830 ммоль, выход 13%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.10 мин; МС (ESI положит.): m/z = 422 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.43 (d, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.99 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.81 (s, 1H).

Пример 426.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1,2-тиазол-4-ил)фенил]ацетамид



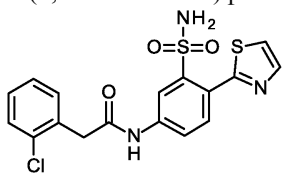
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 4-бром-1,2-тиазол (195 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (9 мг, 0.0221 ммоль, выход 3%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.86 мин; МС (ESI положит.): m/z = 408 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.90 (s, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).

Пример 427.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1,3-тиазол-2-ил)фенил]ацетамид



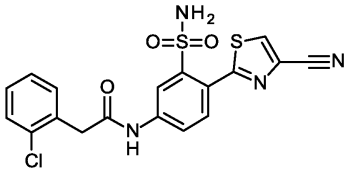
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 2-бром-1,3-тиазол (195 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (6 мг, 0.0147 ммоль, выход 2%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.01 мин; МС (ESI положит.): m/z = 408 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.91 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.98-8.03 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 428.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1,3-тиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



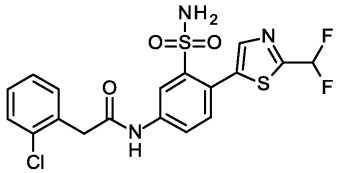
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 2-бром-1,3-тиазол-4-карбонитрил (224 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и два раза очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (5 мг, 0.0116 ммоль, выход 2%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.95 мин; МС (ESI положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.92 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 4H), 7.75 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).

Пример 429.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[2-(дифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид

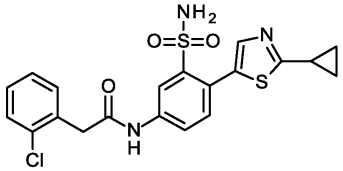


В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 5-бром-2-(дифторметил)-1,3-тиазол (254 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и два раза очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (11 мг, 0.0240 ммоль, выход 4%, чистота 85%). ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.11 мин; МС (ESI положит.): m/z = 458 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.90 (s, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.38 (tr, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.88 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

Пример 430.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2-циклопропил-1,3-тиазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

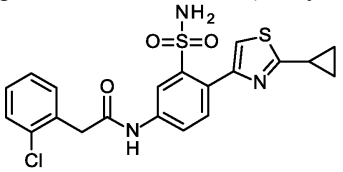


В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 5-бром-2-циклопропил-1,3-тиазол (242 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (26 мг, 0.0580 ммоль, выход 9%, чистота 95%). ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.06 мин; МС (ESI положит.): m/z = 448 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 0.97-1.02 (m, 2H), 1.09-1.15 (m, 2H), 2.39 (tt, 1H), 3.89 (s, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

Пример 431.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2-циклопропил-1,3-тиазол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

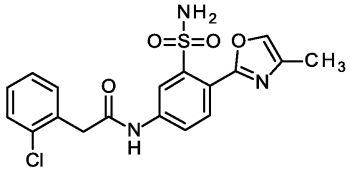


В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 4-бром-2-циклопропил-1,3-тиазол (242 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (12 мг, 0.0268 ммоль, выход 4%, чистота 95%). ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 448 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 0.95-0.99 (m, 2H), 1.16-1.21 (m, 2H), 1H перекрывается с сигналом растворителя, 3.89 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

Пример 432.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-метил-1,3-оксазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



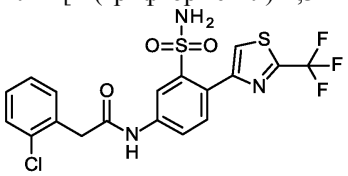
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и гидрохлорид 4-бром-2-метил-1,3-оксазола (235 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и два раза очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (1 мг, 0.00246 ммоль, выход 1%, чистота 80%). ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 406 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.18 (d, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H),

7.87 (s, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.96-8.03 (m, 2H), 8.39 (d, 1H), 10.83 (s, 1H).

Пример 433.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}ацетамид



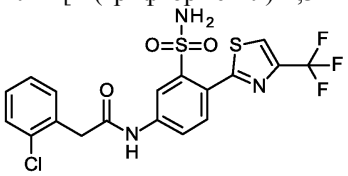
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 4-бром-2-(трифторметил)-1,3-тиазол (275 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (9 мг, 0.0189 ммоль, выход 3%, чистота 85%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.14 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 474 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.91 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

Пример 434.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]фенил}ацетамид



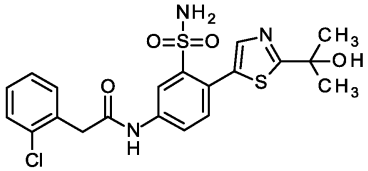
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 2-бром-4-(трифторметил)-1,3-тиазол (275 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (5 мг, 0.0105 ммоль, выход 2%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.18 мин; МС (ESI положит.): m/z = 476 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.92 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 4H), 7.80 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 10.87 (s, 1H).

Пример 435.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



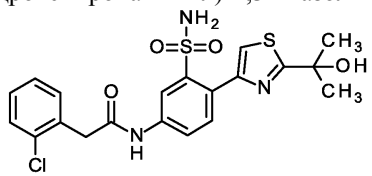
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 2-(5-бром-1,3-тиазол-2-ил)пропан-2-ол (263 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (25 мг, 0.0537 ммоль, выход 8%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.95 мин; МС (ESI положит.): m/z = 466 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.54 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 7.28-7.40 (m, 4H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

Пример 436.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



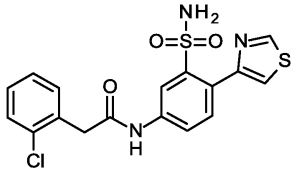
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 2-(4-бром-1,3-тиазол-2-ил)пропан-2-ол (263 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препа-

ративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (42 мг, 0.0901 ммоль, выход 14%, чистота 97%). ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.01 мин; МС (ESI положит.): m/z = 466 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.53 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

Пример 437.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1,3-тиазол-4-ил)фенил]ацетамид



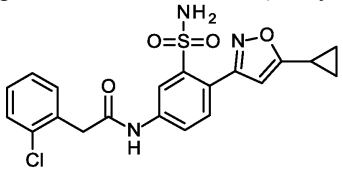
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (600 мг, 1.31 ммоль) и 4-бром-1,3-тиазол (389 мг, 2.37 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (3 мг, 0.00735 ммоль, выход 1%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.02 мин; МС (ESI положит.): m/z = 408 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.89 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.92-7.97 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 9.25 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

Пример 438.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

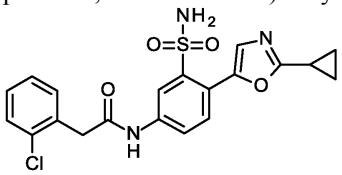


В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 3-бром-5-циклопропил-1,2-оксазол (223 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (12 мг, 0.0427 ммоль, выход 7%, чистота 97%). ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 432 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 0.79-0.85 (m, 2H), 1.00-1.07 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.67 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 439.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



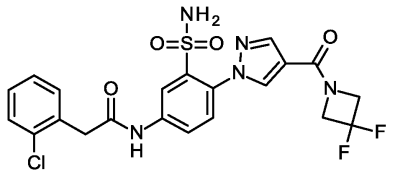
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 5-бром-2-циклопропил-1,3-оксазол (223 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, метанол/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (12 мг, 0.0427 ммоль, выход 7%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод I): Rt = 1.31 мин; МС (ESI положит.): m/z = 432 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 0.98-1.10 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 5H), 7.68 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

Пример 440.

2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{4-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид



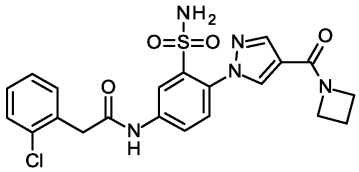
В соответствии с общей методикой GP7.1, метил 1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (100 мг, 0.22 ммоль) и 3,3-дифторазетидин (51.8 мг, 0.56 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (31 мг, 0.0608 ммоль, выход 28%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.97 мин; МС (ESI положит.): m/z = 510 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.91 (s, 2H), 4.35-4.56 (m, 2H), 4.74-5.00 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.38-7.49 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 441.

N-{4-[4-(Азетидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид



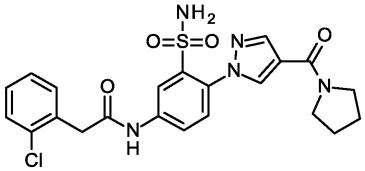
В соответствии с общей методикой GP7.1, метил 1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (100 мг, 0.22 ммоль) и азетидин (31.8 мг, 0.56 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (17 мг, 0.0359 ммоль, выход 16%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.90 мин; МС (ESI положит.): m/z = 474 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.24-2.32 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.00 (br t, 2H), 4.39 (br. t, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 442.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-(пирролидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



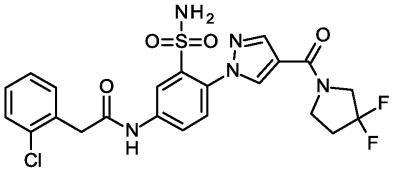
В соответствии с общей методикой GP7.1, метил 1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (100 мг, 0.22 ммоль) и пирролидин (39.6 мг, 0.56 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (21 мг, 0.0430 ммоль, выход 20%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.95 мин; МС (ESI положит.): m/z = 488 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.79-1.88 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 443.

2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид



В соответствии с общей методикой GP7.1, метил 1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (100 мг, 0.22 ммоль) и 3,3-дифторпирролидин (59.7 мг, 0.56 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (31 мг,

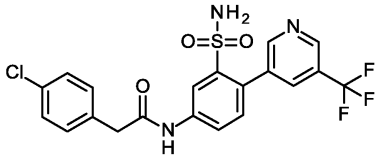
0.0592 ммоль, выход 27%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.99 мин; МС (ESI положит.): m/z = 524 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.70 (br t, 1H), 3.88 (br t, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.97 (br t, 1H), 4.19 (br t, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 4H), 7.62 (br t, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.53 (br d, 1H), 10.81 (s, 1H), 2H, возможно перекрывается с сигналом воды.

Пример 444.

2-(4-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

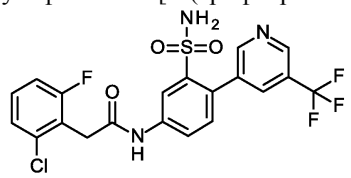


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-хлорфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (12.9 мг, 0.0275 ммоль, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 470 $[M+H]^+$.

Пример 445.

2-(2-Хлор-6-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

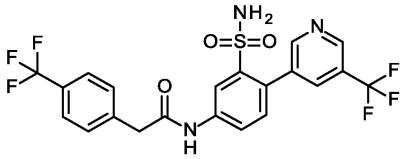


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-хлор-6-фторфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (18.0 мг, 0.0369 ммоль, выход 18%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 488 $[M+H]^+$.

Пример 446.

N-{3-Сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетамид

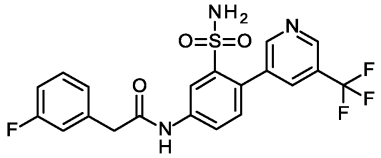


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [4-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (10.6 мг, 0.0211 ммоль, выход 11%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 504 $[M+H]^+$.

Пример 447.

2-(3-Фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

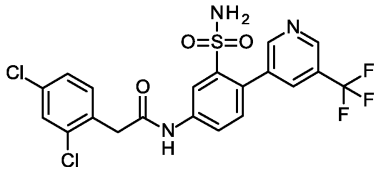


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-фторфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (20.7 мг, 0.0457 ммоль, выход 23%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 454 $[M+H]^+$.

Пример 448.

2-(2,4-Дихлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

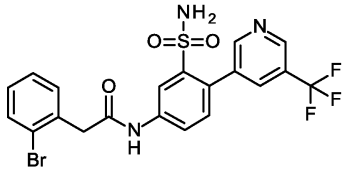


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,4-дихлорфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (15.0 мг, 0.0297 ммоль, выход 15%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.22 мин; МС (ESI положит.): m/z = 504 $[M+H]^+$.

Пример 449.

2-(2-Бромфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

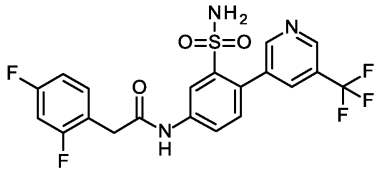


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-бромфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (12.9 мг, 0.0251 ммоль, выход 13%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 514 $[M+H]^+$.

Пример 450.

2-(2,4-Дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

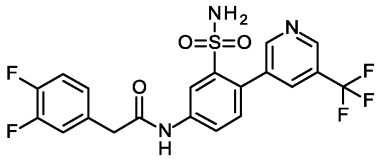


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2,4-дифторфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (13.9 мг, 0.0295 ммоль, выход 15%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.10 мин; МС (ESI положит.): m/z = 472 $[M+H]^+$.

Пример 451.

2-(3,4-Дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

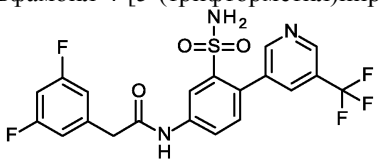


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3,4-дифторфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (20.3 мг, 0.0431 ммоль, выход 22%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 472 $[M+H]^+$.

Пример 452.

2-(3,5-Дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

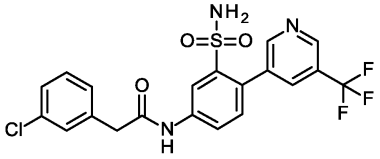


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3,4-дифторфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (20.3 мг, 0.0431 ммоль, выход 22%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 472 $[M+H]^+$.

Пример 453.

2-(3-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

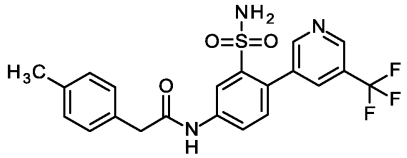


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (3-хлорфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (7.0 мг, 0.0149 ммоль, выход 7%, чистота 78%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 470 $[M+H]^+$.

Пример 454.

2-(4-Метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

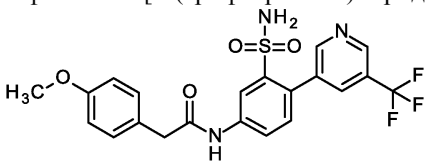


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-метилфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (13.2 мг, 0.0294 ммоль, выход 15%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 450 $[M+H]^+$.

Пример 455.

2-(4-Метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

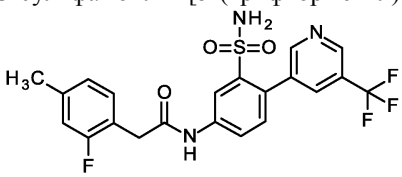


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (4-метоксифенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (17.9 мг, 0.0385 ммоль, выход 19%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.06 мин; МС (ESI положит.): m/z = 466 $[M+H]^+$.

Пример 456.

2-(2-Фтор-4-метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

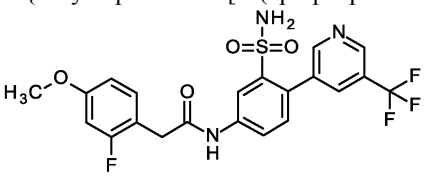


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-фтор-4-метилфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (21.6 мг, 0.0462 ммоль, выход 23%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 468 $[M+H]^+$.

Пример 457.

2-(2-Фтор-4-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

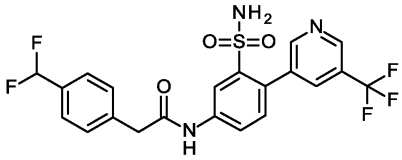


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и (2-фтор-4-метоксифенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (23.5 мг, 0.0486 ммоль, выход 24%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 484 $[M+H]^+$.

Пример 458.

2-[4-(Дифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид

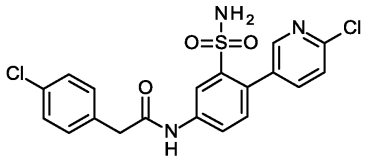


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]бензолсульфонамид (0.20 ммоль) и [4-(дифторметил)фенил]уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (17.1 мг, 0.0352 ммоль, выход 18%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.11 мин; МС (ESI положит.): m/z = 486 $[M+H]^+$.

Пример 459.

2-(4-Хлорфенил)-N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

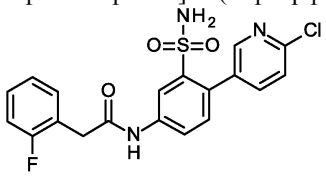


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и (4-хлорфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (14.0 мг, 0.0321 ммоль, выход 15%, чистота 81%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.11 мин; МС (ESI положит.): m/z = 436 $[M+H]^+$.

Пример 460.

N-[4-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид

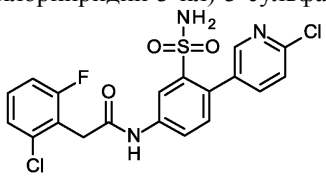


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (15.0 мг, 0.0357 ммоль, выход 17%, чистота 91%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.02 мин; МС (ESI положит.): m/z = 420 $[M+H]^+$.

Пример 461.

2-(2-Хлор-6-фторфенил)-N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

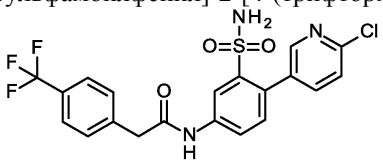


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и (2-хлор-6-фторфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (10.3 мг, 0.0223 ммоль, выход 11%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 454 $[M+H]^+$.

Пример 462.

N-[4-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетамид

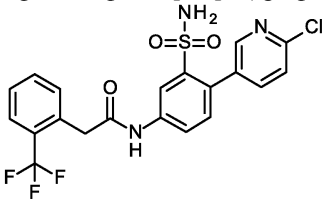


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и [4-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (12.6 мг, 0.0268 ммоль, выход 13%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 470 $[M+H]^+$.

Пример 463.

N-[4-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид

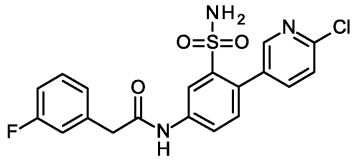


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и [2-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (20.0 мг, 0.0426 ммоль, выход 20%, чистота 76%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 470 $[M+H]^+$.

Пример 464.

N-[4-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-фторфенил)ацетамид

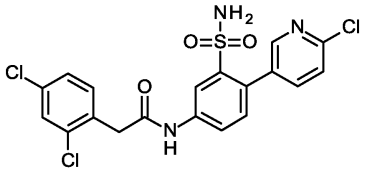


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и (3-фторфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (13.1 мг, 0.0312 ммоль, выход 15%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 420 $[M+H]^+$.

Пример 465.

N-[4-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,4-дихлорфенил)ацетамид

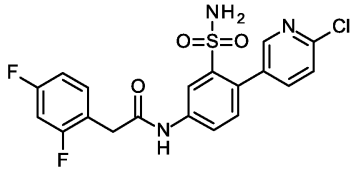


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и (2,4-дихлорфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (13.0 мг, 0.0276 ммоль, выход 13%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.17 мин; МС (ESI положит.): m/z = 470 $[M+H]^+$.

Пример 466.

N-[4-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,4-дифторфенил)ацетамид

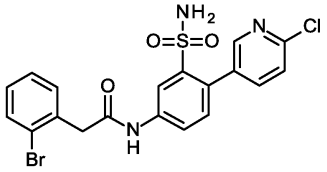


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и (2,4-дифторфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (13.0 мг, 0.0297 ммоль, выход 14%, чистота 82%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.05 мин; МС (ESI положит.): m/z = 438 $[M+H]^+$.

Пример 467.

2-(2-Бромфенил)-N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

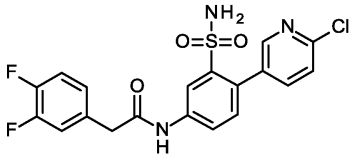


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и (2-бромфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (18.8 мг, 0.0391 ммоль, выход 19%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 480 $[M+H]^+$.

Пример 468.

N-[4-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3,4-дифторфенил)ацетамид

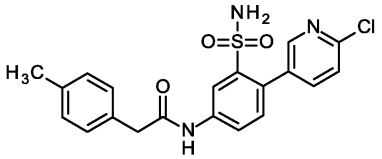


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и (3,4-дифторфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (13.9 мг, 0.0317 ммоль, выход 15%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 438 $[M+H]^+$.

Пример 469.

N-[4-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метилфенил)ацетамид

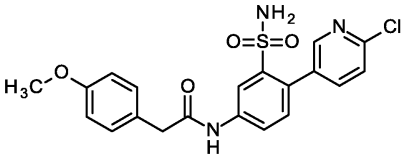


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и (4-метилфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (9.4 мг, 0.0226 ммоль, выход 11%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 416 $[M+H]^+$.

Пример 470.

N-[4-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метоксифенил)ацетамид

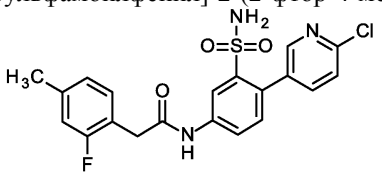


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и (4-метоксифенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (18.8 мг, 0.0435 ммоль, выход 21%, чистота 92%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.01 мин; МС (ESI положит.): m/z = 432 $[M+H]^+$.

Пример 471.

N-[4-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фтор-4-метилфенил)ацетамид

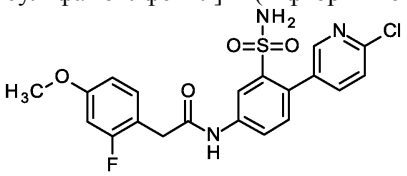


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и (2-фтор-4-метилфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (21.2 мг, 0.0489 ммоль, выход 23%, чистота 85%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 434 $[M+H]^+$.

Пример 472.

N-[4-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фтор-4-метоксифенил)ацетамид

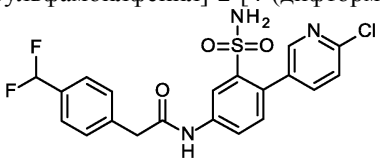


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и (2-фтор-4-метоксифенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (15.3 мг, 0.0340 ммоль, выход 16%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 450 $[M+H]^+$.

Пример 473.

N-[4-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[4-(дифторметил)фенил]ацетамид

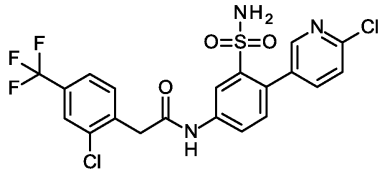


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и [4-(дифторметил)фенил]уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (12.6 мг, 0.0279 ммоль, выход 13%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.06 мин; МС (ESI положит.): m/z = 452 $[M+H]^+$.

Пример 474.

N-[4-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]ацетамид

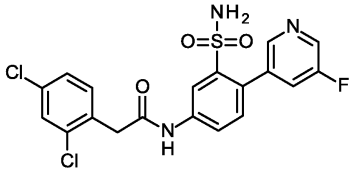


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-[(диметиламино)метилен]бензолсульфонамид (0.21 ммоль) и [2-хлор-4-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (13.7 мг, 0.0272 ммоль, выход 13%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 504 $[M+H]^+$.

Пример 475.

2-(2,4-Дихлорфенил)-N-[4-(5-фторпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

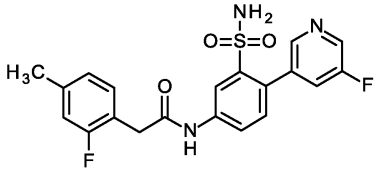


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-(5-фторпиридин-3-ил)бензолсульфонамид (0.25 ммоль) и (2,4-дихлорфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (16.0 мг, 0.0352 ммоль, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.11 мин; МС (ESI положит.): m/z = 454 $[M+H]^+$.

Пример 476.

2-(2-Фтор-4-метилфенил)-N-[4-(5-фторпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

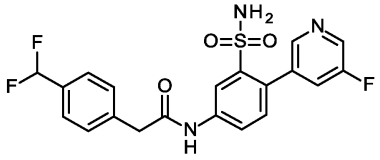


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-(5-фторпиридин-3-ил)бензолсульфонамид (0.25 ммоль) и (2-фтор-4-метилфенил)уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (42.2 мг, 0.101 ммоль, выход 40%, чистота 73%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.03 мин; МС (ESI положит.): m/z = 418 $[M+H]^+$.

Пример 477.

2-[4-(Дифторметил)фенил]-N-[4-(5-фторпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид

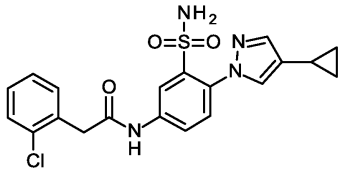


В соответствии с общей методикой GP6.2, 5-амино-N-[(диметиламино)метилен]-2-(5-фторпиридин-3-ил)бензолсульфонамид (0.25 ммоль) и [4-(дифторметил)фенил]уксусную кислоту превращали в указанное в заголовке соединение (27.5 мг, 0.0632 ммоль, выход 25%, чистота 78%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.00 мин; МС (ESI положит.): m/z = 436 $[M+H]^+$.

Пример 478.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-циклопропил-1H-пиразол (210 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (330 мг, 1.94 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и два раза очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (1 мг, 0.00232 ммоль, выход за 4 стадии 2%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.27 мин; МС (ESI положит.): m/z = 431 $[M+H]^+$.

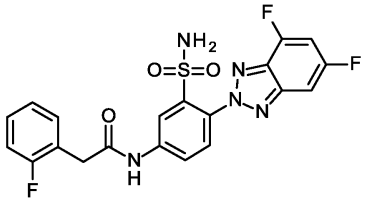
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 0.55-0.61 (m, 2H), 0.84-0.90 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

Пример 479 и пример 480.

В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4,6-дифтор-2H-бензотриазол (300 мг, 1.94 ммоль) и (2-фторфенил)уксусную кислоту (267 мг, 1.74 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанные в заголовке соединения, которые очищали и разделяли на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Kinetex C18 EVO 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)).

Пример 479.

N-(4-(4,6-Дифтор-2H-бензотриазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



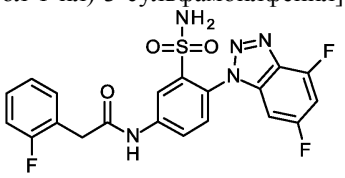
11 мг, 0.0238 ммоль, выход за 4 стадии 2%, чистота 95%.

ЖХ-МС (метод J): Rt = 1.32 мин; МС (ESI положит.): m/z = 460 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.84 (s, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.81 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.93 (s, 1H).

Пример 480.

N-(4-(4,6-Дифтор-1H-бензотриазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид



6.1 мг, 0.0132 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 95%.

ЖХ-МС (метод J): Rt = 1.22 мин; МС (ESI положит.): m/z = 460 $[M-H]^-$.

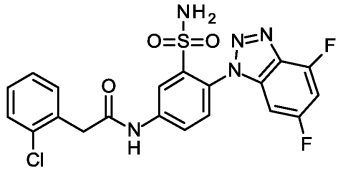
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.85 (s, 2H), 7.15-7.24 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 10.93 (s, 1H).

Пример 481 и пример 482.

В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.1, GP3.3 и GP4.1, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4,6-дифтор-2H-бензотриазол (300 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (296 мг, 1.74 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанные в заголовке соединения, которые очищали и разделяли на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Kinetex C18 EVO 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)).

Пример 481.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4,6-дифтор-1H-бензотриазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



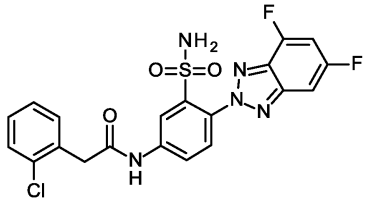
10.6 мг, 0.0222 ммоль, выход за 4 стадии 2%, чистота 95%.

ЖХ-МС (метод J): Rt = 1.28 мин; МС (ESI положит.): m/z = 476 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.95 (s, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.41-7.54 (m, 5H), 7.66 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 10.95 (s, 1H).

Пример 482.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4,6-дифтор-2H-бензотриазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



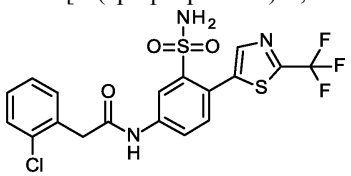
13.1 мг, 0.0274 ммоль, выход за 4 стадии 2%, чистота 95%.

ЖХ-МС (метод J): Rt = 1.36 мин; МС (ESI положит.): m/z = 476 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.95 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.82 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 10.97 (s, 1H).

Пример 483.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}ацетамид



В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 5-бром-2-(трифторметил)-1,3-тиазол (275 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (11 мг, 0.0462 ммоль, выход 7%, чистота 97%). ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.16 мин; МС (ESI положит.): m/z = 476 $[M+H]^+$.

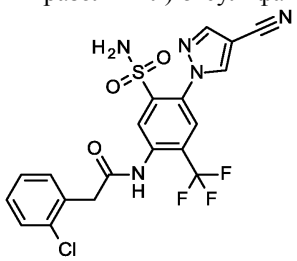
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.91 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 3H), 7.90 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 484, пример 485, пример 486, пример 487 и пример 488.

К смеси 2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамида (200 мг, 0.48 ммоль), трифторметансульфината натрия (600 мг, 3.85 ммоль) и трифлата меди(II) (35 мг; 0.10 ммоль) под аргоном добавляли ацетонитрил (2 мл). К полученной в результате смеси при энергичном перемешивании с помощью шприцевого насоса по каплям добавляли трет-бутилгидропероксид (70 мас.% в воде, 0.53 мл, 3.85 ммоль) в течение 30 мин. После перемешивания в течение дополнительных 15 ч реакционную смесь фильтровали. Полученный в результате фильтрат концентрировали в вакууме до прибл. 1 мл и очищали с помощью ВЭЖХ с получением и разделением указанных в заголовке соединений.

Пример 484.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид



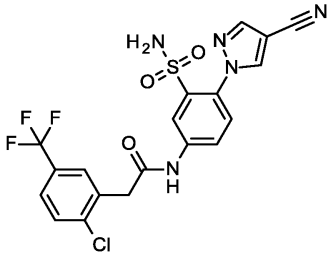
0.9 мг, выход 1%, чистота 85%.

ЖХ-МС (метод M): Rt = 2.63 мин; МС (ESI положит.): m/z = 484 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 3.99 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.76 (s, 1H).

Пример 485.

2-[2-Хлор-5-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



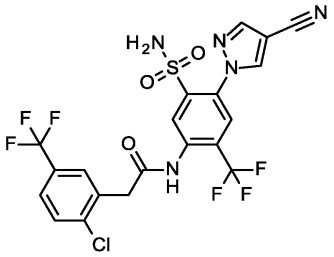
6.5 мг, выход 2%, чистота 85%.

ЖХ-МС (метод M): Rt = 2.64 мин; МС (ESI положит.): m/z = 484 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 3.99 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.76 (s, 1H).

Пример 486.

2-[2-Хлор-5-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид



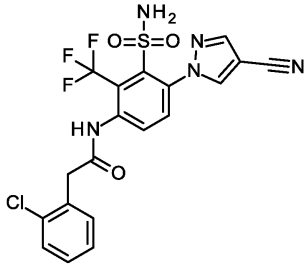
5.0 мг, выход 2%, чистота 90%.

ЖХ-МС (метод M): Rt = 2.93 мин; МС (ESI положит.): m/z = 552 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 4.07 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (s, 1H).

Пример 487.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид



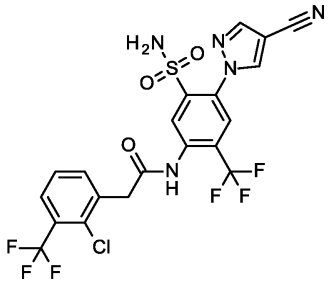
0.7 мг, выход 1%, чистота 90%.

ЖХ-МС (метод M): Rt = 2.33 мин; МС (ESI положит.): m/z = 484 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 3.94 (s, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.47 (d, 1H).

Пример 488.

2-[2-Хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид



5.3 мг, выход 2%, чистота 90%.

ЖХ-МС (метод M): Rt = 2.89 мин; МС (ESI положит.): m/z = 552 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 4.13 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).

Пример 489, пример 490 и пример 491.

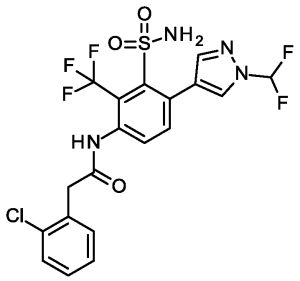
К смеси 2-(2-хлорфенил)-N-(4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)ацетамида (150 мг, 0.30 ммоль), трифторметансульфината натрия (378 мг, 2.42 ммоль) и трифлата меди(II) (22 мг; 0.06 ммоль) под аргоном добавляли ацетонитрил (1.5 мл). К полученной в результате смеси при энергичном перемешивании с помощью шприцевого насоса по каплям добавляли трет-бутилгидропероксид (70 мас.% в H_2O, 0.33 мл, 2.42 ммоль) в течение 30 мин. После перемешивания в течение дополнительных 15 ч реакционную смесь фильтровали. Полученный в результате фильтрат концентрировали в вакууме до прибл. 1 мл и очищали с помощью ВЭЖХ с получением следующих промежуточных соединений: 2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-2-(трифторметил)фенил}ацетамид (5.4 мг, выход 3.0%, чистота 95%), 2-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-(4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-{[(диметиламино)-метилен]сульфамоил}фенил)ацетамид (6.1 мг, выход 3.2%, чистота 90%), 2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-2-(трифторметил)фенил}-ацетамид (5.0 мг, выход 2.8%, чистота 95%) и 2-(2-хлорфенил)-N-(4-[1-(дифторметил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)ацетамид (2.3 мг, выход 1.2%, чистота 90%).

Эти промежуточные соединения по отдельности повторно растворяли в метаноле (0.5 мл) и добавляли водный раствор аммиака (0.5 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в

течение 2 дней. Добавляли воду и полученную в результате смесь три раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 489.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил}ацетамид



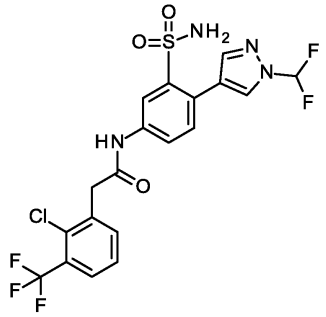
4.3 мг, выход 3%, чистота 95%.

ЖХ-МС (метод M): Rt = 2.64 мин; МС (ESI положит.): m/z = 509 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 3.92 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

Пример 490.

2-[2-Хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



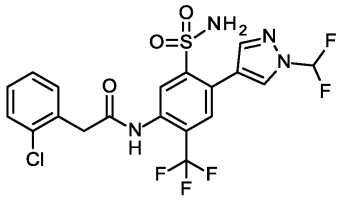
5.0 мг, выход 3%, чистота 90%.

ЖХ-МС (метод M): Rt = 2.82 мин; МС (ESI положит.): m/z = 509 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 3.99 (s, 2H), 5.50 (bs, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.88 (s, 1H).

Пример 491.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил}ацетамид



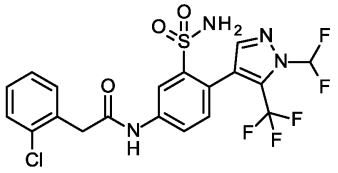
4.6 мг, выход 3%, чистота 90%.

ЖХ-МС (метод M): Rt = 2.92 мин; МС (ESI положит.): m/z = 509 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 3.95 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).

Пример 492.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



2.4 мг, выход 1%, чистота 80%.

ЖХ-МС (метод M): Rt = 2.87 мин; МС (ESI положит.): m/z = 509 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 3.92 (s, 2H), 5.50 (bs, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.47 (m,

1H), 7.59 (t, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.90 (s, 1H).

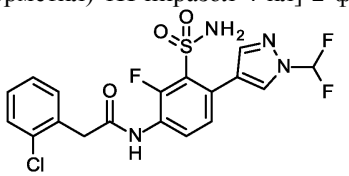
Пример 493 и пример 494.

В трубке высокого давления к смеси 2-(2-хлорфенил)-N-(4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)ацетамида (200 мг, 0.40 ммоль) и бис-(тетрафторбората) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазония-бицикло[2.2.2]октана (286 мг, 0.81 ммоль) под аргоном добавляли ацетонитрил (2 мл). Полученную в результате смесь энергично перемешивали при 80°C в течение 15 ч, затем концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением следующих промежуточных соединений: 2-(2-хлорфенил)-N-(4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}-2-фторфенил)ацетамид (18.5 мг, выход 8.5%, чистота 95%) и 2-(2-хлорфенил)-N-(4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-2-фторфенил)ацетамид (4.9 мг, выход 2.0%, чистота 85%).

Эти промежуточные соединения по отдельности повторно растворяли в метаноле (0.5 мл) и добавляли водный раствор аммиака (0.5 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляли воду и полученную в результате смесь три раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 493.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-2-фтор-3-сульфамоилфенил}ацетамид



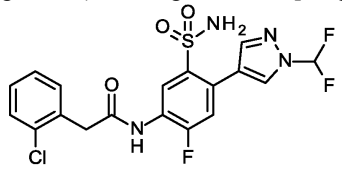
16.1 мг, выход 8%, чистота 95%.

ЖХ-МС (метод M): Rt = 2.41 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 3.95 (s, 2H), 5.95 (bs, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.47 (s, 1H).

Пример 494.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-2-фтор-5-сульфамоилфенил}ацетамид



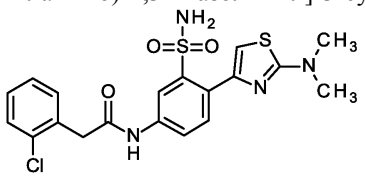
4.1 мг, выход 2%, чистота 85%.

ЖХ-МС (метод M): Rt = 2.56 мин; МС (ESI положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 3.95 (s, 2H), 5.62 (bs, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.90 (d, 1H).

Пример 495.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[2-(диметиламино)-1,3-тиазол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид

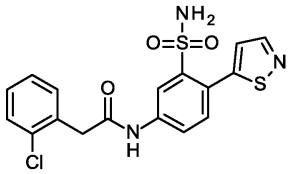


В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 4-бром-N,N-диметил-1,3-тиазол-2-амин (123 мг, 0.59 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (30 мг, 0.0665 ммоль, выход 10%, чистота 97%). ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 452 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.06 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.90 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

Пример 496.

2-(2-Хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1,2-тиазол-5-ил)фенил]ацетамид



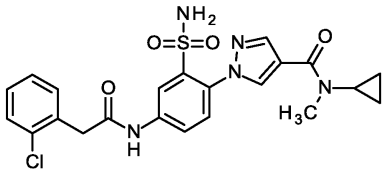
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 5-бром-1,2-тиазол (195 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters Phenomenex Kinetex EVO C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (6.5 мг, 0.0159 ммоль, выход 2%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод I): Rt = 1.25 мин; МС (ESI положит.): m/z = 408 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.90 (s, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 5H), 7.56 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

Пример 497.

1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-N-циклопропил-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид



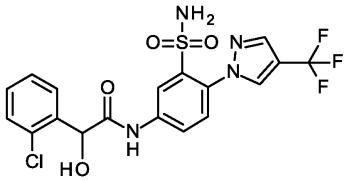
В соответствии с общей методикой GP7.1, метил 1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (100 мг, 0.22 ммоль) и N-метилциклопропанамин (39.6 мг, 0.56 ммоль) в ТГФ (только 0.25 мл) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (2.4 мг, 0.00492 ммоль, выход 2%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.99 мин; МС (ESI положит.): m/z = 488 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 0.58-0.64 (m, 2H), 0.80-0.87 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.03-3.11 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.37-7.49 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).

Пример 498.

2-(2-Хлорфенил)-2-гидрокси-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}этанамид



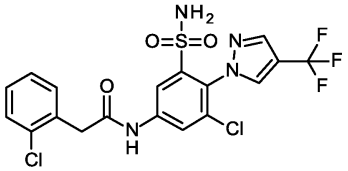
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид (160 мг, 0,35 ммоль) растворяли в этиленгликоле (1.2 мл) в герметизируемом закатыванием сосуде для микроволновой печи (5 мл) и добавляли гидрат трифторацетата меди(II) (151 мг, 0.52 ммоль), сосуд герметизировали резиновой крышкой и колбу нагревали при 150 °C в течение 12 ч. Добавляли дихлорметан (30 мл) и воду (20 мл), слои разделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл), органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырую реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей второй препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% раствора аммиака (32%)) с получением указанного в заголовке соединения (1.5 мг, 0.003 ммоль, выход 1%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.98 мин; МС (ESI положит.): m/z = 474 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 5.53 (d, 1 H) 6.77 (br s, 1H) 7.29-7.49 (m, 5H) 7.55-7.66 (m, 2H) 8.07 (dd, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.61 (d, 1H) 8.73 (s, 1H) 10.72 (s, 1H).

Пример 499.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-хлор-5-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



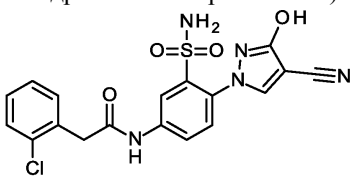
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил)ацетамид (135 мг, 0.26 ммоль) растворяли в дихлорэтане (1 мл) в герметизируемом закатыванием сосуде для микроволновой печи (5 мл) и добавляли гидрат трифторацетата меди(II) (91 мг, 0.32 ммоль), сосуд герметизировали резиновой крышкой и колбу нагревали при 130°C в течение 24 ч. Добавляли метанол (3 мл) и водный раствор аммиака (25%, 1 мл) и колбу нагревали при 50°C в течение 36 ч. Добавляли дихлорметан (30 мл) и воду (20 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл), органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную в результате смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 0.01 ммоль, выход за 2 стадии 4%, чистота 81%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 493 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.94 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

Пример 500.

2-(2-Хлорфенил)-N-(4-(4-циано-3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



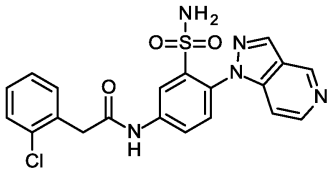
2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-фенил]ацетамид (200 мг, 0.425 ммоль) помещали в герметизируемый закатыванием сосуд для микроволновой печи (5 мл), сосуд закрывали закатыванием и наполняли аргоном в течение 5 мин. В атмосфере аргона добавляли раствор димера 0,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (14 мг, 0.021 ммоль), 4,4'-дитрет-бутил-2,2'-дипиридила (11.4 мг, 0,042 ммоль) и бис-(пинаколато)дибора (129.4 мг, 0.51 ммоль) в ТГФ (0.42 мл), который ранее был перемешан под аргоном в течение 1 ч при 80°C. Сосуд затем нагревали при 80°C в течение 24 ч, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли гидроксид калия (72 мг, 1.27 ммоль), воду (2 мл) и диметилформамид (2 мл) и по каплям добавляли пероксид водорода (30% раствор в воде, 0.13 мл, 1.27 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ, после чего добавляли водный раствор аммиака (4 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительный объем водного раствора аммиака (6 мл) и смесь перемешивали в течение еще 48 ч при КТ. Добавляли дихлорметан (30 мл) и воду (20 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл) и этилацетатом (30 мл), органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество сначала очищали с помощью флэш-хроматографии (MeOH:ДХМ от 2:98 до 20:80) с последующей очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (5.5 мг, 0.01 ммоль, выход за 3 стадии 3%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.84 мин; МС (ESI положит.): m/z = 431 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.90 (s, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.50 (br s, 2H). 7.55 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 11.35-12.45 (br s, 1H).

Пример 501.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.2 и GP4.3, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 1H-пиразоло[4,3-c]пиридин (231 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (352 мг, 2.07 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge

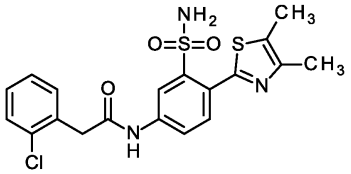
C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (4.4 мг, 0.0100 ммоль, выход за 4 стадии 1%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.72 мин; МС (ESI положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.93 (s, 2H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.21 (d, 1H), 10.87 (s, 1H).

Пример 502.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



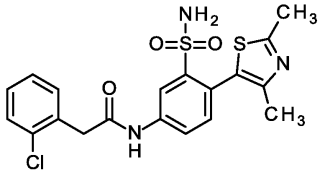
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 2-бром-4,5-диметил-1,3-тиазол (114 мг, 0.59 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (2.5 мг, 0.00573 ммоль, выход 1%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 436 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.32 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.97 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.79 (s, 1H).

Пример 503.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



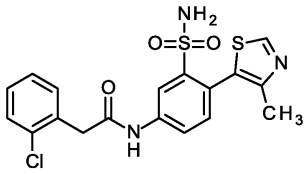
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 5-бром-2,4-диметил-1,3-тиазол (114 мг, 0.59 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Laomatic XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (2.4 мг, 0.00551 ммоль, выход 1%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.94 мин; МС (ESI положит.): m/z = 436 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.03 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

Пример 504.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



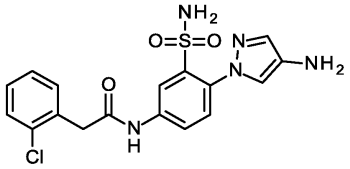
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]-сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 5-бром-4-метил-1,3-тиазол (106 мг, 0.59 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Laomatic XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (3.7 мг, 0.00877 ммоль, выход 1%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.90 мин; МС (ESI положит.): m/z = 422 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.13 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

Пример 505.

N-{4-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид



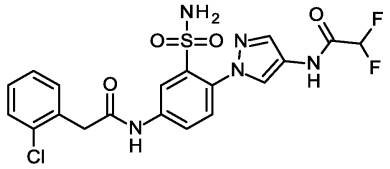
N-{4-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид (403 мг, 435 мкмоль, чистота 60%) растворяли в дихлорметане (5.6 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.7 мл, 22 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, выход 16%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.74 мин; МС (ESI положит.): m/z = 406 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.88 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.94 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

Пример 506.

N-[1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2,2-дифторацетамид



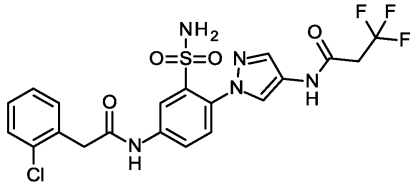
N-[1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил)-1H-пиразол-4-ил]-2,2-дифторацетамид (231 мг, 182 мкмоль, чистота 50%) растворяли в дихлорметане (3.6 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0.7 мл, 9.1 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (8.6 мг, выход 10%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.98 мин; МС (ESI положит.): m/z = 484 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.90 (s, 2H), 6.44 (t, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.79 (s, 1H), 11.13 (s, 1H).

Пример 507.

N-[1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,3,3-трифторпропанамид



N-[1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,3,3-трифторпропанамид (285 мг, 214 мкмоль, чистота 50%) растворяли в дихлорметане (2.8 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0.8 мл, 10.7 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 195 мин. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (14.9 мг, выход 13%, чистота 95%).

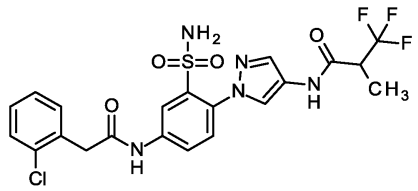
ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.03 мин; МС (ESI положит.): m/z = 516 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.44 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).

Пример 508 (рацемическое соединение), пример 509 (энантиомер A) и пример 510 (энантиомер B).

Пример 508.

N-[1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропанамид



(±)-N-[1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропанамид (298 мг, 350 мкмоль, чистота 80%) растворяли в дихлорметане (7 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.3 мл, 17.5 ммоль) с последующим пере-

мешиванием при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, выход 30%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 530 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 1.35 (d, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.63 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).

51 мг рацемического соединения разделяли на энантиомеры с помощью ВЭЖХ на хиральной фазе (прибор: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм; элюент A: CO_2, элюент B: метанол; изократический режим: 21% B; поток 100.0 мл/мин; температура: 40°C; BPR: 150 бар; MWD @ 254 нм) с получением следующих двух изомеров.

Пример 509.

N-[1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропанамид (энантиомер A),

20 мг, чистота 96%.

ЖХ (метод N): Rt = 2.56 мин.

Пример 510.

N-[1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропанамид (энантиомер B),

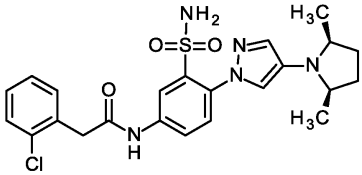
20 мг, чистота 99%.

ЖХ (метод N): Rt = 3.62 мин.

Пример 511 (цис-рацемическое соединение), пример 512 (транс-энантиомер A) и пример 513 (транс-энантиомер B).

Пример 511.

2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{4-[(цис)-2,5-диметилпирролидин-1-ил]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид



2-(2-Хлорфенил)-N-(3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-{4-(2,5-диметилпирролидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил}фенил)ацетамид (смесь стереоизомеров) (531 мг, 575 мкмоль, чистота 80%) растворяли в дихлорметане (7.4 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (2.2 мл, 28.8 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (23.5 мг, выход 8%, чистота 97%) в виде мезо-изомера.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.93 мин; МС (ESI положит.): m/z = 488 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 1.57 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.19 (d, 6H), 3.30 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

В виде другой фракции выделяли рацемический транс-изомер 2-(2-хлорфенил)-N-(4-{4-[(транс)-2,5-диметилпирролидин-1-ил]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид (85.6 мг, 21%, чистота 70%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.02 мин; МС (ESI положит.): m/z = 488 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 1.52 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.01 (d, 6H), 3.64 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

80 мг рацемического соединения разделяли на энантиомеры с помощью ВЭЖХ на хиральной фазе (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; колонка: YMC Cellulose SC 5 мкм 250×30 мм; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%), элюент B: этанол; градиент: 20-50% B за 20 мин; поток 40.0 мл/мин; УФ @ 254 нм) с получением следующих двух изомеров.

Пример 512.

2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{4-[(транс)-2,5-диметилпирролидин-1-ил]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид (энантиомер A).

22.3 мг, чистота 100%.

ЖХ (метод O): Rt = 4.35 мин.

Пример 513.

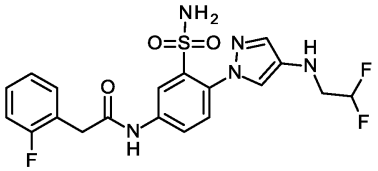
2-(2-Хлорфенил)-N-(4-{4-[(транс)-2,5-диметилпирролидин-1-ил]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид (энантиомер B).

21 мг, чистота 99%.

ЖХ (метод O): Rt = 5.32 мин.

Пример 514.

N-(4-{4-[(2,2-Дифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)-2-(2-фторфенил)ацетамид



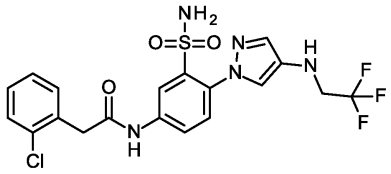
N-(4-{4-[(2,2-Дифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил)-2-(2-фторфенил)ацетамид (420 мг, 417 мкмоль, чистота 60%) растворяли в дихлорметане (5.4 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.6 мл, 20.9 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (13.8 мг, выход 7%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.99 мин; МС (ESI положит.): m/z = 454 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.33 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 5.18 (t, 1H), 6.12 (tt, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

Пример 515.

2-(2-Хлорфенил)-N-(3-сульфамоил-4-{4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}фенил)ацетамид



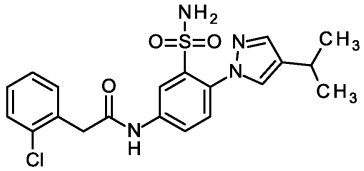
2-(2-Хлорфенил)-N-(3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-{4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}фенил)ацетамид (528 мг, 455 мкмоль, чистота 55%) растворяли в дихлорметане (5.9 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.8 мл, 22.8 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 13%, чистота 99%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 488 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.74 (dq, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.51 (t, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

Пример 516.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



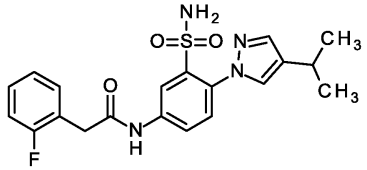
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)фенил}ацетамид (410 мг, 457 мкмоль, чистота 65%) растворяли в дихлорметане (5.9 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.8 мл, 22.9 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, выход 22%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 1.22 (d, 6H), 2.86 (sept, 1H), 3.89 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

Пример 517.

2-(2-Фторфенил)-N-[4-(4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



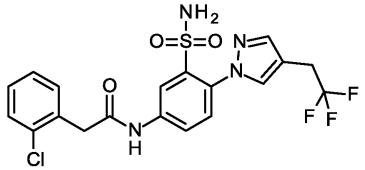
N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-(4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид (407 мг, 467 мкмоль, чистота 65%) растворяли в дихлорметане (6.0 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой 1.8 мл, 23.3 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 34%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.17 мин; МС (ESI положит.): m/z = 417 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 1.22 (d, 6H), 2.86 (sept, 1H), 3.79 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

Пример 518.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



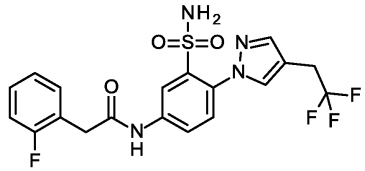
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид (219 мг, 300 мкмоль, чистота 85%) растворяли в дихлорметане (6.0 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.2 мл, 15.0 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, выход 39%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 473 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.60 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.78 (s, 1H).

Пример 519.

2-(2-Фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



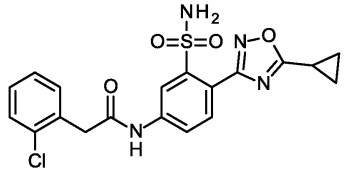
N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид (136 мг, 190 мкмоль, чистота 85%) растворяли в дихлорметане (3.8 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0.7 мл, 9.50 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, выход 24%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 457 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.60 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

Пример 520.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



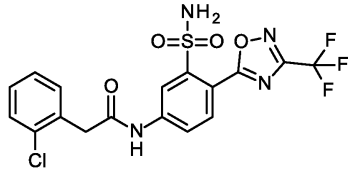
2-(2-Хлорфенил)-N-{4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}ацетамид (135 мг, 220 мкмоль, чистота 95%) растворяли в дихлорметане (4.4 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (847 мкл, 11.0 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, выход 14%, чистота 100%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.11 мин; МС (ESI положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 1.18 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).

Пример 521.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]фенил}ацетамид



2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]фенил}ацетамид (355 мг, 380 мкмоль, чистота 65%) растворяли в дихлорметане (4.9 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.46 мл, 19.0 ммоль) с последующим перемешиванием при комнат-

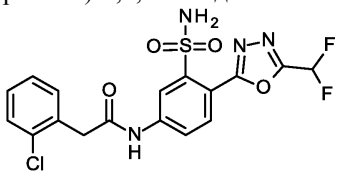
ной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, выход 7%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.20 мин; МС (ESI положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.94 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 11.01 (s, 1H).

Пример 522.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



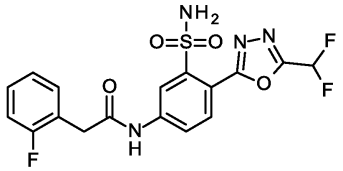
2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}ацетамид (498 мг, 495 мкмоль, чистота 60%) растворяли в дихлорметане (6.4 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.91 мл, 24.8 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 6%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z = 443 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.93 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 10.95 (s, 1H).

Пример 523.

N-{4-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид



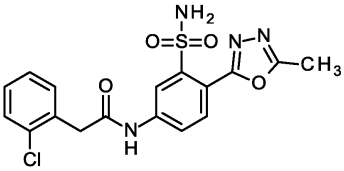
N-{4-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид (466 мг, 297 мкмоль, чистота 37%) растворяли в дихлорметане (3.8 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.14 мл, 14.9 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 21%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 1.01 мин; МС (ESI положит.): m/z = 427 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 3.83 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.93 (s, 1H).

Пример 524.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



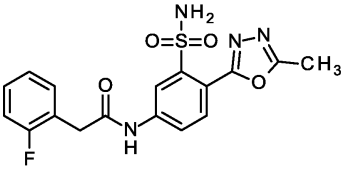
2-(2-Хлорфенил)-N-{3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил}ацетамид (260 мг, 313 мкмоль, чистота 60%) растворяли в дихлорметане (6.4 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.21 мл, 15.7 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, выход 39%, чистота 96%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 0.96 мин; МС (ESI положит.): m/z = 407 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.59 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.91 (s, 1H).

Пример 525.

2-(2-Фторфенил)-N-[4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил}-2-(2-

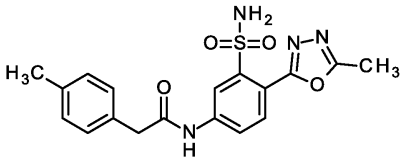
фторфенил)ацетамид (427 мг, 476 мкмоль, чистота 60%) растворяли в дихлорметане (6.1 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.83 мл, 23.8 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, выход 51%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.93 мин; МС (ESI положит.): m/z = 391 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.59 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.89 (s, 1H).

Пример 526.

N-[4-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метилфенил)ацетамид



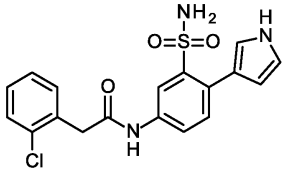
N-{3-[(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил]-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил}-2-(4-метилфенил)ацетамид (351 мг, 476 мкмоль, чистота 72%) растворяли в дихлорметане (6.1 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1.83 мл, 23.8 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 11%, чистота 95%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.85 мин; МС (ESI положит.): m/z = 387 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.] 2.28 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.78 (s, 1H).

Пример 527.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1H-пиррол-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



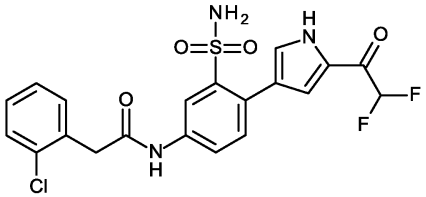
трет-Бутил 3-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)-1H-пиррол-1-карбоксилат (50 мг, 92 мкмоль) растворяли в метаноле (2 мл) и обрабатывали 30% водным раствором аммиака (2 мл) при комнатной температуре в течение 3 дней. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением 22 мг конечного продукта (чистота 94%, выход 58%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.97 мин; МС (ESI положит.): m/z = 390 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.86 (s, 2H), 6.36 (ddd, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.83 (ddd, 1H), 7.13 (ddd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.50 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

Пример 528.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[5-(дифторацетил)-1H-пиррол-3-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-4-(1H-пиррол-3-ил)фенил]ацетамид (67 мг, 136 мкмоль, чистота 90%) растворяли в дихлорметане (6 мл) и обрабатывали дифторацетилхлоридом (93 мг, 813 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламином (242 мкл, 1.35 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия добавляли к реакционной смеси, и ее экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили на фильтре Ватмана и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого 2-(2-хлорфенил)-N-(4-[1-(дифторацетил)-1H-пиррол-3-ил]-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)ацетамида (57 мг), который использовали без дополнительной очистки.

Сырой продукт ацилирования (57 мг) растворяли в метаноле (1 мл) и ТГФ (1 мл) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака (2 мл) при 50°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением 7 мг (чистота 95%, выход 13%) указанного в заголовке соединения.

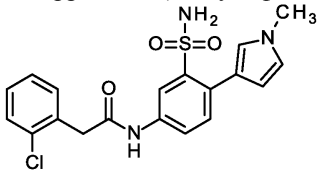
ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.95 мин; МС (ESI положит.): m/z = 468 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.88 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (d,

1H), 7.43 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.53 (s, 1H).

Пример 529.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



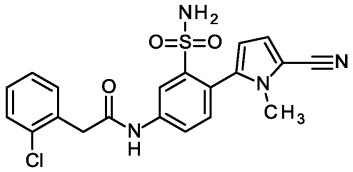
2-(2-Хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-4-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)фенил]ацетамид (105 мг, 229 мкмоль) растворяли в метаноле (0.8 мл) и обрабатывали 30% водным раствором аммиака (4.5 мл) при комнатной температуре в течение 2 дней. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением 30 мг конечного продукта (чистота 95%, выход 31%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 404 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.65 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 6.31 (dd, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.76 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).

Пример 530.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-циано-1-метил-1H-пиррол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-циано-1-метил-1H-пиррол-2-ил)-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил]ацетамид (93 мг, 192 мкмоль) растворяли в метаноле (0.8 мл) и ТГФ (0.9 мл) и обрабатывали 30% водным раствором аммиака (2 мл) при 50°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением 43 мг конечного продукта (чистота 99%, выход 51%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 429 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.37 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.21 (d, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

Пример 531, пример 532, пример 533 и пример 534.

К смеси 2-(2-хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил)ацетамида (200 мг, 0.39 ммоль), трифторметансульфината натрия (486 мг, 3.11 ммоль) и трифлата меди(II) (28 мг; 0.08 ммоль) под аргоном добавляли ацетонитрил (4 мл). К полученной в результате смеси при энергичном перемешивании с помощью шприцевого насоса по каплям добавляли трет-бутилгидропероксид (70 мас.% в H_2O, 0.42 мл, 3.11 ммоль) в течение 30 мин. После перемешивания в течение дополнительных 15 ч, добавляли дополнительные количества трифторметансульфината натрия (486 мг, 3.11 ммоль) и трет-бутилгидропероксида (70 мас.% в H_2O, 0.42 мл, 3.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч, и затем фильтровали. Полученный в результате фильтрат концентрировали в вакууме до прибл. 1 мл и очищали с помощью ВЭЖХ с получением следующих промежуточных соединений:

2-(2-хлорфенил)-N-(3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-2-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил)ацетамид (3.1 мг, выход 1.1%, чистота 80%),

2-(2-хлорфенил)-N-(5-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-2-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил)ацетамид (5.5 мг, выход 1.8%, чистота 75%),

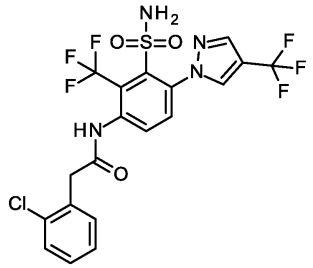
2-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-(5-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-2-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил)ацетамид (5.0 мг, выход 1.5%, чистота 75%),

2-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]-N-(5-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-2-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил)ацетамид (3.9 мг, выход 1.3%, чистота 85%).

Соответствующие промежуточные соединения повторно растворяли в метаноле (0.5 мл) и добавляли водный раствор аммиака (0.5 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляли воду и полученную в результате смесь три раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили, концентрировали в вакууме, и выделенные остатки дополнительно очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 531.

2-(2-Хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-2-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил] фенил}ацетамид



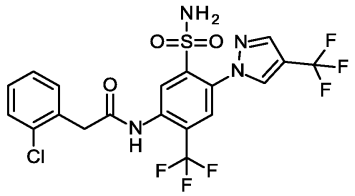
2.8 мг, выход 1.1%, чистота 80%.

ЖХ-МС (метод K): Rt = 2.93 мин; МС (ESI положит.): m/z = 527 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 3.94 (s, 2H), 6.10 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

Пример 532.

2-(2-Хлорфенил)-N-{5-сульфамоил-2-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



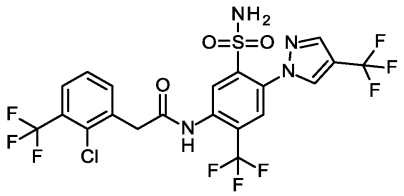
0.6 мг, выход 0.2%, чистота 75%.

ЖХ-МС (метод K): Rt = 3.22 мин; МС (ESI положит.): m/z = 527 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 3.99 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

Пример 533.

2-[2-Хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-{5-сульфамоил-2-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



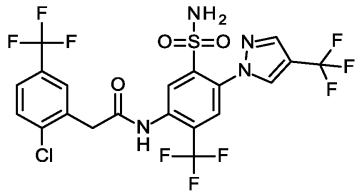
1.5 мг, выход 0.6%, чистота 95%.

ЖХ-МС (метод K): Rt = 3.42 мин; МС (ESI положит.): m/z = 595 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 4.10 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).

Пример 534.

2-[2-Хлор-5-(трифторметил)фенил]-N-{5-сульфамоил-2-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид



1.4 мг, выход 0.6%, чистота 99%.

ЖХ-МС (метод K): Rt = 3.45 мин; МС (ESI положит.): m/z = 595 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 4.07 (s, 2H), 6.41 (s, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

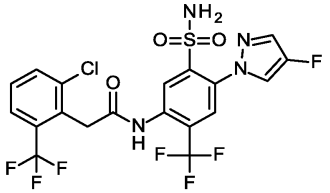
Пример 535, пример 536, пример 537 и пример 538.

К смеси 2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамида (200 мг, 0.49 ммоль), трифторметансульфината натрия (611 мг, 3.91 ммоль) и трифлата меди(II) (35 мг; 0.10 ммоль) под аргоном добавляли ацетонитрил (6 мл). К полученной в результате смеси при энергичном перемешивании с помощью шприцевого насоса по каплям добавляли трет-бутилгидропероксид (70 мас.% в H_2O, 0.54 мл, 3.91 ммоль) в течение 30 мин. После перемешивания в течение дополнительных 15 ч, добавляли дополнительные количества трифторметансульфината натрия (611 мг, 3.91 ммоль) и трет-бутилгидропероксида (70 мас.% в H_2O, 0.54 мл, 3.91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч, и затем фильтровали. Полученный в результате фильтрат концентрировали в вакууме до прибл.

1 мл и очищали с помощью ВЭЖХ с получением разделенных указанных в заголовке соединений.

Пример 535.

2-[2-Хлор-6-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид



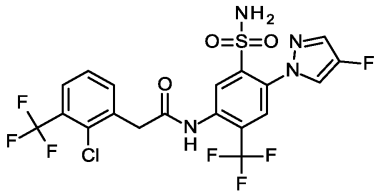
3.0 мг, выход 0.8%, чистота 70%.

ЖХ-МС (метод K): Rt = 3.10 мин; МС (ESI положит.): m/z = 545 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 4.22 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H).

Пример 536.

2-[2-Хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид



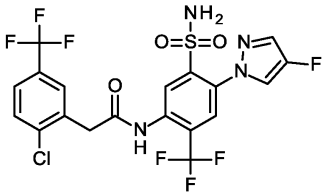
5.4 мг, выход 1.8%, чистота 90%.

ЖХ-МС (метод K): Rt = 3.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 545 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 4.08 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

Пример 537.

2-[2-Хлор-5-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид



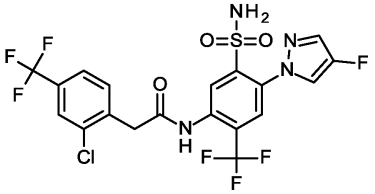
6.5 мг, выход 1.7%, чистота 70%.

ЖХ-МС (метод K): Rt = 3.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 545 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 4.06 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

Пример 538.

2-[2-Хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид



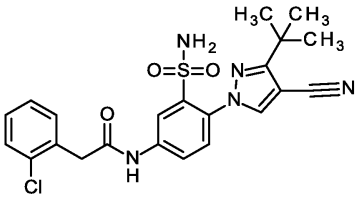
3.2 мг, выход 0.9%, чистота 75%.

ЖХ-МС (метод K): Rt = 3.23 мин; МС (ESI положит.): m/z = 545 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (600 МГц, CD_3CN) δ [м.д.] 4.06 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

Пример 539.

N-[4-(3-трет-Бутил-4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



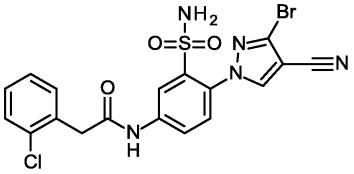
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (1.00 г, 2.59 ммоль), 3-трет-бутил-1H-пиразол-4-карбонитрил (579 мг, 3.88 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (661 мг, 3.88 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (303 мг, 0.642 ммоль, выход за 4 стадии 25%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.23 мин; МС (ESI положит.): m/z = 472 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.39 (s, 9H), 3.91 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 4H), 7.61 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).

Пример 540.

N-[4-(3-Бром-4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



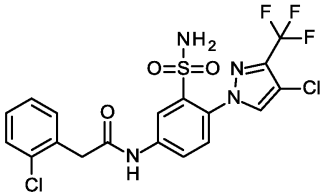
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (1.00 г, 2.59 ммоль), 3-бром-1H-пиразол-4-карбонитрил (667 мг, 3.88 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (480 мг, 2.81 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (92 мг, 0.186 ммоль, выход за 4 стадии 7%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 494/496 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.92 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).

Пример 541.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-хлор-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



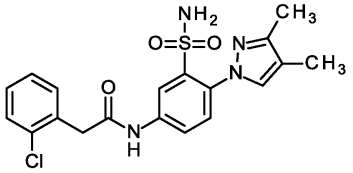
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-хлор-3-(трифторметил)-1H-пиразол (331 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (293 мг, 1.72 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (90 мг, 0.182 ммоль, выход за 4 стадии 14%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 493 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.92 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 10.86 (s, 1H).

Пример 542.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3,4-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 3,4-диметил-1H-пиразол (186 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (216 мг, 1.27 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью

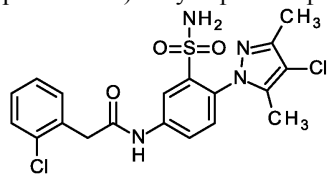
препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (27 мг, 0.0645 ммоль, выход за 4 стадии 5%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.13 мин; МС (ESI положит.): m/z = 419 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.01 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

Пример 543.

N-[4-(4-Хлор-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид



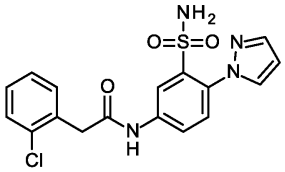
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 4-хлор-3,5-диметил-1H-пиразол (253 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (291 мг, 1.71 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (52 мг, 0.115 ммоль, выход за 4 стадии 9%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 453 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.02 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.96 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

Пример 544.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



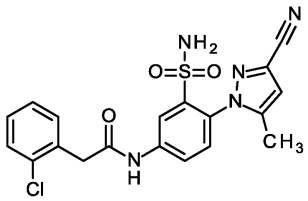
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.4, GP3.2 и GP4.3, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 1H-пиразол (132 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (339 мг, 1.99 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующими двумя дополнительными препаративными ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (25 мг, 0.640 ммоль, выход за 4 стадии 5%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.01 мин; МС (ESI положит.): m/z = 391 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.90 (s, 2H), 6.51 (dd, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

Пример 545.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-циано-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



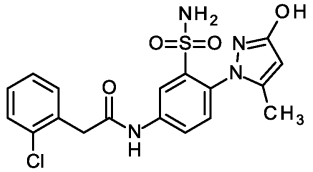
В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 5-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил (208 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (292 мг, 1.71 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters YMC C18 5 мкм 100×50 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (110 мг, 0.256 ммоль, выход за 4 стадии 20%, чистота 90%).

ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.94 мин; МС (ESI отрицат.): m/z = 428 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.09 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.39 (br s, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.89 (s, 1H).

Пример 546.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(3-гидрокси-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 5-метил-1H-пиразол-3-ол (190 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (229 мг, 1.34 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанное в заголовке соединение и очищали на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.2% водного раствора аммиака (32%)) (16.1 мг, 0.0383 ммоль, выход за 4 стадии 3%, чистота 98%). ЖХ-МС (метод B): Rt = 0.61 мин; МС (ESI положит.): m/z = 421 $[M+H]^+$.

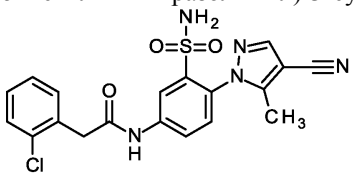
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.01 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 4H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.00 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).

Пример 547 и пример 548.

В соответствии с общими методиками GP1.2, GP2.2, GP3.2 и GP4.2, 2-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид (500 мг, 1.29 ммоль), 5-метил-1H-пиразол-4-карбонитрил (208 мг, 1.94 ммоль) и (2-хлорфенил)уксусную кислоту (291 мг, 1.71 ммоль) превращали без очистки промежуточных соединений в указанные в заголовке соединения и очищали и разделяли на завершающем этапе с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Sepiatec Prep SFC100; Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм; элюент A: CO_2, элюент B: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%)).

Пример 547.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-циано-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



45 мг, 0.105 ммоль, выход за 4 стадии 8%, чистота 98%.

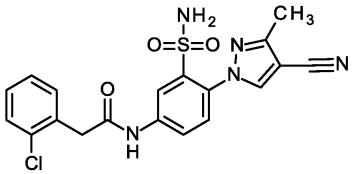
ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.05 мин; МС (ESI положит.): m/z = 430 $[M+H]^+$.

ЖХ-МС (метод L): Rt = 1.69 мин.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.20 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.21-7.37 (m, 4H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.88 (s, 1H).

Пример 548.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-циано-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



95 мг, 0.221 ммоль, выход за 4 стадии 16%, чистота 98%.

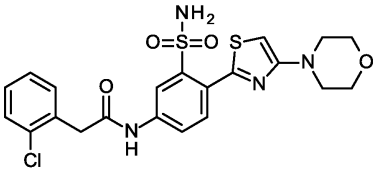
ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.05 мин; МС (ESI положит.): m/z = 430 $[M+H]^+$.

ЖХ-МС (метод L): Rt = 2.81 мин.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 2.37 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

Пример 549.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[4-(морфолин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид



В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 4-(2-бром-1,3-тиазол-4-ил)морфолин (148 мг,

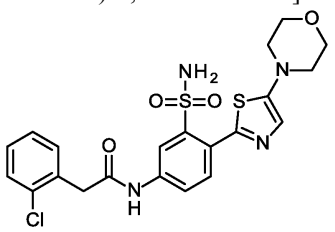
0.59 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (16 мг, 0.0325 ммоль, выход 5%, чистота 97%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.09 мин; МС (ESI положит.): m/z = 493 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.34-3.40 (m, 4H), 3.71-3.77 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.90 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

Пример 550.

2-(2-Хлорфенил)-N-{4-[5-(морфолин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид

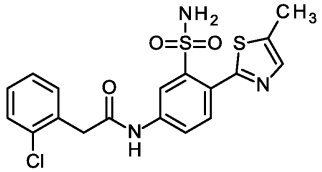


В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 4-(2-бром-1,3-тиазол-5-ил)морфолин (148 мг, 0.59 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и два раза очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (23 мг, 0.0467 ммоль, выход 8%, чистота 97%). ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.99 мин; МС (ESI положит.): m/z = 493 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.37-3.42 (m, 4H), 3.69-3.76 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.38-7.47 (m, 3H), 7.81 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

Пример 551.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



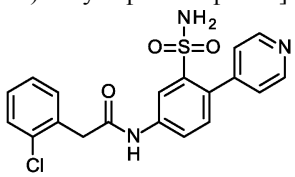
В соответствии с общей методикой GP8.2, N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}-фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (300 мг, 0.65 ммоль) и 2-бром-5-метил-1,3-тиазол (211 мг, 1.19 ммоль) превращали в указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с последующей другой препаративной ВЭЖХ (Waters Phenomenex Kinetex EVO C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) (2.1 мг, 0.00498 ммоль, выход 1%, чистота 98%).

ЖХ-МС (метод A): Rt = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 422 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: сигнал метила перекрывается с сигналом растворителя, 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 4H), 7.98 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 552.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(пиридин-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



N-(4-Бром-3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид (500 мг, 1.09 ммоль), пиридин-4-илбороновую кислоту (268 мг, 2.18 ммоль), дихлорид бис-(трифенилфосфин)-палладия(II) (CAS 13965-03-2) (38.4 мг, 54.5 мкмоль) и трифенилфосфин (14.3 мг, 54.5 мкмоль) растворяли в н-пропаноле (10 мл). После продувки аргоном в течение 5 мин, добавляли водный раствор карбоната калия (2.7 мл, 1.0 М, 2.7 ммоль) и раствор снова продували аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 100°C. Добавляли такое же количество реагентов и реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 100°C. После этого сырой продукт фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Сырой 2-(2-хлорфенил)-N-[3-{[(диметиламино)метилиден]сульфамоил}-4-(пиридин-4-ил)фенил]ацетамид из предыдущей стадии (530 мг, 1.16 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и добавляли водный раствор аммиака (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с по-

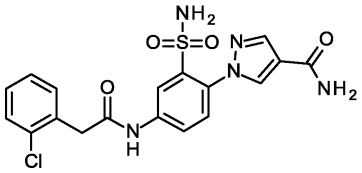
мощью ВЭЖХ (Chromatorex C-18 10 мкм, 125×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% водного раствора аммиака (32%)). Следы трифенилфосфиноксида удаляли после второй операции ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (79.3 мг, чистота 90%, выход за 2 стадии 15%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 0.80 мин; МС (ESI положит.): m/z = 402 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.91 (s, 2H), 7.26-7.37 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.55-8.61 (m, 2H), 10.70 (s, 1H).

Пример 553.

1-(4-{[(2-Хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил]-ацетамид (200 мг, 0.425 ммоль) помещали в герметизируемый закатыванием сосуд для микроволновой печи (5 мл), сосуд закрывали закатыванием и наполняли аргоном в течение 5 мин. В атмосфере аргона добавляли раствор димера 0,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (14 мг, 0.021 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридила (11.4 мг, 0.042 ммоль) и бис-(пинаколато)дибора (129.4 мг, 0.51 ммоль) в ТГФ (0.42 мл), который ранее был перемешан под аргоном в течение 1 ч при 80°C. Сосуд затем нагревали при 80 °C в течение 24 ч, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли гидроксид калия (72 мг, 1.27 ммоль), воду (2 мл) и диметилформамид (2 мл) и по каплям добавляли пероксид водорода (30% раствор в воде, 0.13 мл, 1.27 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре после чего добавляли водный раствор аммиака (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительный объем водного раствора аммиака (6 мл) и смесь перемешивали в течение еще 48 ч при комнатной температуре. Добавляли дихлорметан (30 мл) и воду (20 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл) и этилацетатом (30 мл), органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество сначала очищали с помощью флэш-хроматографии (MeOH:ДХМ, от 2/98 до 20/80) с последующей очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением белого твердого вещества (9.7 мг, 0.01 ммоль, выход за 3 стадии 5%, чистота 92%).

ЖХ-МС (метод А): Rt = 0.84 мин; МС (ESI положит.): m/z = 434 $[M+H]^+$.

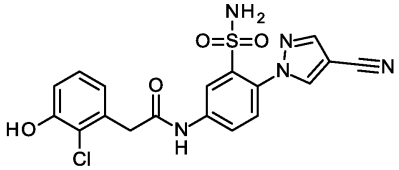
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 3.91 (s, 2H) 7.19 (br s, 1H) 7.27-7.37 (m, 2H) 7.38-7.51 (m, 4 H) 7.57 (d, 1 H) 7.70 (br s, 1H) 7.97 (dd, 1H) 8.10 (s, 1 H) 8.37 (d, 1H) 8.44 (s, 1H) 10.81 (s, 1H).

Пример 554, пример 555, пример 556 и пример 557.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид (500 мг, 1.2 ммоль) растворяли в ацетонитриле (4 мл) и добавляли ферроцен (224 мг, 1.2 ммоль) вместе с трифторуксусной кислотой (308 мкл, 2.4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре и добавляли пероксид водорода (30% водный, 491 мкл, 4.81 ммоль) в течение 15 мин с использованием шприцевого насоса. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего добавляли водный раствор тиосульфата натрия (насыщенный раствор, 2 мл) и смесь перемешивали в течение еще 5 мин. Затем добавляли солевой раствор (50 мл) и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×70 мл), органические слои объединяли, выполняли на органическом слое тест на пероксид (отрицательный результат), органическую фазу пропускали через водоотталкивающий фильтр и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (MeOH/ДХМ, от 2/98 до 20/80 до 100/0) с последующей препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм, ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты) с получением четырех разделенных указанных в заголовке соединений в виде белых твердых веществ.

Пример 554.

2-(2-Хлор-3-гидроксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



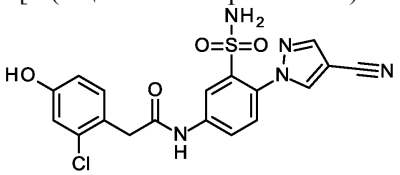
19.2 мг, 0.04 ммоль, выход 4%, чистота 95%.

ЖХ-МС (метод А): Rt = 0.82 мин; МС (ESI положит.): m/z = 432 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.85 (s, 2H) 6.85 (dd, 1H) 6.90 (dd, 1H) 7.05-7.14 (m, 1 H) 7.44 (br s, 2H) 7.58 (d, 1H) 7.97 (dd, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.39 (d, 1H) 8.86 (s, 1H) 10.13 (br s, 1H) 10.80 (s, 1H).

Пример 555.

2-(2-Хлор-4-гидроксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



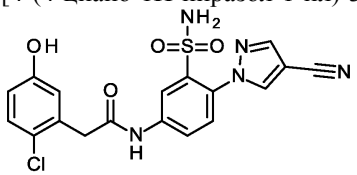
20 мг, 0.04 ммоль, выход 4%, чистота 95%.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.84 мин; МС (ESI положит.): m/z = 432 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.76 (s, 2H) 6.72 (dd, 1H) 6.83 (d, 1 H) 7.22 (d, 1H) 7.44 (br s, 2H) 7.57 (d, 1H) 7.96 (dd, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.39 (d, 1 H) 8.86 (s, 1H) 9.84 (br s, 1H) 10.75 (s, 1H).

Пример 556.

2-(2-Хлор-5-гидроксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



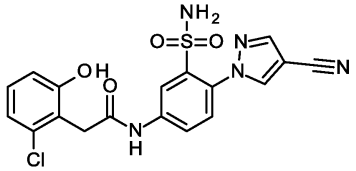
17.4 мг, 0.04 ммоль, выход 4%, чистота 95%.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.87 мин; МС (ESI положит.): m/z = 432 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.79 (s, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.29-8.32 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).

Пример 557.

2-(2-Хлор-6-гидроксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид



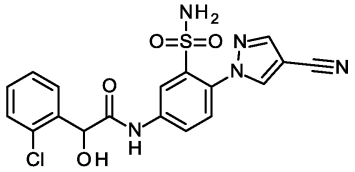
19.4 мг, 0.04 ммоль, выход 4%, чистота 95%.

ЖХ-МС (метод A): Rt = 0.93 мин; МС (ESI положит.): m/z = 432 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 3.86 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).

Пример 558.

2-(2-Хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-гидроксиацетамид



100-мл колбу Эрленмейера, содержащую стерильную среду для выращивания клеток (20 мл), инокулировали ДМСО крио-культурой (0.2 мл) Streptomyces antibioticus (NRRL 3238). Среду для выращивания клеток, состоящую из моногидрата D-(+)-глюкозы (10 г/л), дрожжевого экстракта (1 г/л), мясного экстракта (1 г/л) и триптозы (2 г/л), доводили до pH 7.2 раствором гидроксида натрия (16% в воде) и стерилизовали при 121 °C в течение 20 мин. После инокуляции, колбу для роста взбалтывали на орбитальном шейкере (165 об/мин) при 27°C в течение 72 ч. 2 л колбу Эрленмейера, содержащую ту же стерильную среду для выращивания клеток (1000 мл, получена в тех же условиях), инокулировали прекультурой (5 мл). Затем, колбу взбалтывали на орбитальном шейкере (165 об/мин) при 27°C в течение 72 ч.

10-л ферментер наполняли той же средой для выращивания клеток (8.3 л) и доводили до pH 7.2. Добавляли силиконовое масло (0.5 мл) и Synperonic (0.5 мл) и смесь стерилизовали при 121°C в течение 40 мин. Культуру из 2 л колбы Эрленмейера добавляли к ферментеру при стерильных условиях. Ферментер эксплуатировали под избыточным манометрическим давлением (0.7 бар), аэрировали воздухом (3 л $мин^{-1}$) и перемешивали (300 об/мин) при температуре 27°C. Спустя 8 ч добавляли пример 39 (250 мг, 0.601 ммоль), растворенный в ДМФА (20 мл), и ферментацию продолжали в течение 123.5 ч.

Культуральную жидкость экстрагировали метилизобутилкетоном (20 л) в течение 19.5 ч, и снова метилизобутилкетоном (10 л) в течение 14.3 ч. Две органические фазы объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток обрабатывали смесью метанол/вода. Этот раствор три раза экстрагировали н-гексаном (50 мл). Метанольный/водный слой концентрировали досуха. Сырой продукт абсорбировали на Isolute и хроматографировали сначала на Biotage Isolera, затем посредством препара-

тивной ВЭЖХ (Waters XBridge C18 5 мк, 100×30 мм; элюент A: вода + 0.1 об.%. муравьиной кислоты (99%), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0.00-0.50 мин 10% B (40 >70 мл/мин), 0.51-5.50 мин 21-41% B (70 мл/мин), комнатная температура) с получением указанного в заголовке соединения.

25.3 мг, 0.0586 ммоль, выход 10%, чистота 99%.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{20}$ = -15° +/-0.2° (c=1, ДМСО).

МС (ESI положит.): m/z = 432 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 5.53 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.43 (br s, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).

Биологические анализы

Следующие анализы можно использовать для иллюстрации промышленной применимости соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Примеры тестировали в выбранных биологических анализах один или несколько раз. Когда тестирование осуществляли более одного раза, данные сообщаются или в виде средних (ср.) значений, или в виде медианных значений, где

среднее значение, также называемое средним арифметическим значением, означает сумму полученных значений, деленную на число полученных значений, и

медианное значение означает срединное число группы полученных значений при ранжировке в порядке возрастания или убывания. Если число значений в массиве данных нечетное, медиана является срединным значением. Если число значений в массиве данных четное, медиана является средним арифметическим двух срединных значений.

Если имеющий смысл расчет средних значений или медианных значений невозможен из-за наличия измеренных значений, выходящих за пределы диапазона обнаружения данного анализа (в приведенных ниже таблицах обозначено < или >), указываются все отдельные измеренные значения.

Примеры синтезировали один или несколько раз. Когда синтез проводили более чем один раз, данные из биологических анализов представляют собой средние значения или медианные значения, рассчитанные с использованием массивов данных, полученных при тестированиях одной или нескольких партий синтеза.

Исследования in vitro

FLIPR анализ с использованием P2X4 HEK клеток человека.

HEK293 клетки, стабильно экспрессирующие P2X4 человека, высевали на покрытые поли-D-лизином 384-луночные планшеты при плотности посева 30000 клеток/лунку и инкубировали в течение ночи. Функционирование P2X4 оценивали путем измерения изменений внутриклеточного кальция, используя хелатирующий кальций краситель Fluo8-AM (Molecular Devices), на спектрофотометре для чтения планшетов для визуализации флуоресценции (станция FLEX/FLIPR; Molecular Devices). В день анализа, среду удаляли и клетки инкубировали в течение 30 мин при 37°C и 5% CO_2 в 30 мкл буфера красителя (сбалансированный солевой раствор Хенкса, 10 мМ HEPES, 1.8 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$, 2 мМ пробенецид, 5 мМ моногидрат D-глюкозы, 5 мкМ Fluo8-AM, pH=7.4). Соединения, разбавленные в пробенецидном буфере (сбалансированный солевой раствор Хенкса, 10 мМ HEPES, 1.8 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$, 2 мМ пробенецид, 5 мМ моногидрат D-глюкозы, pH 7.4), добавляли в объеме 10 мкл и оставляли инкубироваться в течение 30 мин при комнатной температуре. Конечная концентрация ДМСО в анализируемом образце составляла 0.5%. Агонист, Bz-АТФ (Tocris), добавляли в объеме 10 мкл при концентрации, представляющей EC_{80} значение. EC_{80} значение Bz-АТФ определяли каждый день анализа перед определением профиля соединений. Флуоресценцию измеряли в течение 120-секундного интервала с 2-секундными интервалами. Длины волн возбуждения и излучения, используемые для мониторинга флуоресценции, составляли 470-495 нм и 515-575 нм соответственно. Данные анализировали на основании повышения пика относительных единиц флуоресценции (RFU) по сравнению с базальной флуоресценцией и данные нормализовали к контрольному агонисту. Соединения тестировали в трех повторах на планшет и средние значения представляли графически в Excel XLFit для определения значений IC_{50}, процента максимального ингибирования и коэффициентов Хилла.

Номер Примера	P2X4 HEK клеток человека (FLIPR анализ) ср. IC_{50} [нМ]	P2X4 HEK клеток человека (FLIPR анализ) ср. эффективность [%]
2	19384	50
3	942	76
4	259	83
5	249	91
6	1069	84
7	3081	73
8	2555	79
9	7	83
10	7	81
11	>25000	31
12	>25000	34
13	514	100
14	>25000	26
15	379	99
16	262	89
17	288	89
18	4700	66
19	47	71
20	140	67
21	170	67
22	224	76
23	1176	89
24	45	92
25	26	93
26	27	85
27	70	74
28	31	90
29	113	75
30	222	87
31	112	81
32	139	93
33	31	79
34	448	79
35	224	90
36	667	81
37	848	81
38	329	87
39	32	96
40	1236	90
41	357	70
42	24	71
43	210	87
44	378	97
45	75	74

46	916	87
47	472	66
48	297	82
49	135	94
50	149	88
51	134	94
52	154	82
53	169	52
54	557	75
55	1403	74
56	121	70
57	141	71
58	73	54
59	4650	73
60	917	80
61	400	79
62	249	94
63	130	87
64	104	83
65	355	62
66	86	90
67	1510	98
68	128	75
69	210	80
70	118	85
71	132	80
72	576	96
73	168	52
74	49	84
75	213	87
76	>25000	34
77	71	82
78	517	97
79	2035	78
80	79	96
81	>25000	40
82	>25000	36
83	>25000	36
84	>25000	29
85	42	92
86	353	97
87	342	82
88	80	87
89	2315	83

90	774	85
91	169	94
92	143	92
93	74	73
94	413	72
95	54	87
96	233	83
97	201	103
98	124	77
99	499	87
100	319	86
101	202	83
102	99	80
103	174	103
104	2231	95
105	108	101
106	4633	92
107	>25000	44
108	>25000	35
109	655	86
110	267	51
111	373	58
112	263	62
113	133	86
114	367	69
115	802	57
116	155	75
117	102	66
118	347	53
119	270	55
120	>25000	31
121	292	70
122	266	88
123	109	79
124	166	62
125	292	86
126	1906	92
127	209	85
128	107	91
129	157	89
130	284	71
131	155	58
132	80	62
133	107	82

134	147	89
135	73	90
136	211	84
137	1168	89
138	238	100
139	107	100
140	77	92
141	638	96
142	116	78
143	247	84
144	292	62
145	>25000	49
146	364	66
147	80	100
148	132	63
149	211	56
150	433	80
151	81	83
152	105	79
153	182	74
154	30	84
155	108	86
156	243	94
157	153	90
158	2598	89
159	12	82
160	58	89
161	>25000	43
162	19	92
163	93	89
164	27	83
165	42	93
166	1519	78
167	64	94
168	70	75
169	85	86
170	126	70
171	2238	90
172	48	58
173	28	80
174	45	79
175	226	88
176	268	71
177	35	83

178	40	70
179	35	89
180	319	77
181	179	59
182	161	89
183	39	96
184	67	96
185	248	71
186	40	78
187	33	84
188	31	89
189	199	60
190	540	58
191	180	76
192	575	69
193	427	84
194	325	84
195	86	68
196	164	75
197	86	87
198	136	94
199	299	85
200	131	90
201	4326	83
202	48	90
203	99	86
204	72	86
205	73	89
206	29	98
207	12	98
208	33	91
209	37	91
210	116	76
211	75	94
212	149	86
213	47	93
214	36	86
215	38	95
216	96	101
217	51	84
218	957	92
219	250	65
220	276	108
221	40	63

222	92	83
223	26	87
224	28	94
225	70	91
226	111	104
227	404	95
228	37	92
229	16	94
230	351	90
231	51	81
232	81	89
233	93	80
234	93	96
235	>25000	35
236	36	54
237	1885	72
238	682	76
239	2592	81
240	3438	93
241	48	92
242	37	86
243	496	87
244	141	73
245	474	88
246	252	100
247	69	64
248	84	74
249	8463	72
250	193	82
251	21	96
252	808	88
253	257	85
254	41	102
255	25	81
256	130	83
257	51	81
258	30	97
259	50	91
260	398	100
261	111	81
262	235	92
263	337	96
264	4067	76
265	352	84

266	7	94
267	2	98
268	5	103
269	1043	81
270	>25000	51
271	1146	82
272	507	90
273	35	60
274	19	97
275	507	82
276	195	96
277	186	90
278	93	102
279	61	96
280	60	101
281	481	76
282	56	80
283	60	94
284	54	94
285	246	97
286	6	87
287	31	78
288	275	68
289	6	89
290	36	81
291	100	95
292	58	87
293	76	75
294	174	75
295	>25000	9
296	136	87
297	32	87
298	108	104
299	203	88
300	27	100
301	10	74
302	56	97
303	97	91
304	73	65
305	21	49
306	278	80
307	115	62
308	64	91
309	317	93

310	86	59
311	285	104
312	37	69
313	713	82
314	27	83
315	34	81
316	362	86
317	1206	68
318	>25000	43
319	7277	73
320	>25000	51
321	87	84
322	186	81
323	2584	81
324	3050	59
325	9	94
326	17	95
327	11	94
328	12	94
329	13	100
330	14	101
331	25	66
332	326	89
333	15	101
334	18	98
335	20	98
336	28	109
337	30	96
338	32	91
339	33	92
340	34	89
341	41	86
342	41	101
343	42	101
344	44	102
345	46	93
346	46	105
347	85	89
348	47	96
349	37	99
350	49	87
351	51	88
352	54	91
353	57	87

354	60	92
355	62	76
356	63	96
357	71	87
358	74	88
359	77	84
360	132	93
361	97	83
362	102	78
363	108	110
364	715	77
365	113	89
366	128	97
367	131	83
368	133	100
369	141	110
370	143	76
371	152	99
372	166	83
373	167	89
374	386	82
375	660	79
376	9	98
377	27	80
378	89	84
379	29	87
380	299	69
381	1241	77
382	315	87
383	45	93
384	524	81
385	47	72
386	76	64
387	34	73
388	196	68
389	22	77
390	1698	91
391	186	98
392	9659	64

393	134: 16400; >25000; >25000	49
394	740	86
395	73	86
396	9580; >25000; >25000; >25000; >25000	44
397	>25000	43
398	207	57
399	84	92
400	87	88
401	23	82
402	41	85
403	16	88
404	175	73
405	5665	65
406	6839	64
407	429	86
408	2645	74
409	445	85
410	5450	69
411	84	90
412	1595	68
413	74	89
414	>25000	20
415	200	69
416	8300; 17800; >25000; >25000	51
417	51	68
418	15	91
419	274	89
420	69	75
421	680	86
422	46	90
423	53	86
424	29	88
425	50	74
426	24	86
427	72	65
428	27	57
429	108	91
430	86	87
431	2880	83
432	597	92
433	>25000	28
434	17800; >25000	50
435	588	77
436	12527	56

437	39	53
438	18	75
439	4	94
440	112	96
441	185	91
442	181	89
443	122	84
444	635	77
445	60	71
446	621	76
447	1022	68
448	472	63
449	135	73
450	148	72
451	244	86
452	76	65
453	74	77
454	1442	58
455	5	74
456	18	59
457	558	70
458	1075	85
459	1340	88
460	646	84
461	137	93
462	929	89
463	18	99
464	648	92
465	26	92
466	363	91
467	9	93
468	278	97
469	453	90
470	483	93
471	269	92
472	197	97
473	530	93
474	323	93
475	64	88
476	58	89
477	259	91
478	47	82
479	145	79
480	125	105
481	50	103

482	2341	73
483	71	86
484	401	63
485	128	100
486	7343	71
487	>25000	45
488	2330	78
489	2055	83
490	91	95
491	9092	67
492	531	92
493	228	90
494	205	94
495	128	75
496	22	87
497	54	97
498	18200; >25000	50
499	347	69
500	>25000	40
501	3	92
502	13785	49
503	47	102
504	33	98
505	131	93
506	391	91
507	180	86
508	172	63
509	326	71
510	439	73
511	343	60
512	4253	76
513	893	94
514	106	102
515	45	101
516	96	68
517	187	74
518	36	80
519	105	82
520	43	76
521	6900; 17200; >25000; >25000; >25000; >25000	52
522	71	87
523	149	89
524	322	87
525	5170	72

526	331	51
527	125	86
528	42	95
529	72	92
530	33	112
531	2317	84
532	11500; 12900; 17000	60
533	>25000	26
534	>25000	17
535	3839	91
536	12400; 16800	67
537	3618	95
538	3908	83
539	127	103
540	1	79
541	>25000	50
542	20	97
543	267	98
544	1	85
545	19	100
546	97	75
547	60	94
548	5	94
549	8	85
550	1	87
552	1	88
553	5	82
554	383	83
555	22	94
556	65	94
557	11	89
558	1377	75

Методы FLIPR для h/m/rP2X4 1321N1 клеток астроцитомы.

Клетки астроцитомы 1321N1, стабильно экспрессирующие P2X4 человека или P2X4 крысы, или P2X4 мыши высевали в Collagen I TC-обработанный микропланшет при плотности посева 10000 клеток/лунку и инкубировали в течение ночи. Функционирование P2X4 оценивали путем измерения изменений внутриклеточного кальция, используя хелатирующий кальций краситель Fluo8-AM (Molecular Devices) на спектрофотометре для чтения планшетов для визуализации флуоресценции (станция FLEX/FLIPR; Molecular Devices). В день анализа среду удаляли и клетки инкубировали в течение 30 мин при 37°C и 5% CO_2 в 30 мкл буфера красителя (сбалансированный солевой раствор Хенкса, 10 мМ HEPES, 1.8 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$, 2 мМ пробенецид, 5 мМ моногидрат D-глюкозы, 5 мкМ Fluo8-AM, pH 7.4). Соединения, разбавленные в пробенецидном буфере (сбалансированный солевой раствор Хенкса, 10 мМ HEPES, 1.8 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$, 2 мМ пробенецид, 5 мМ моногидрат D-глюкозы, pH 7.4), добавляли в объеме 10 мкл и оставляли инкубироваться в течение 30 мин при комнатной температуре. Конечная концентрация ДМСО в анализируемом образце составляла 0.25%. Агонист, Mg-АТФ (Sigma), добавляли в объеме 10 мкл при концентрации, представляющей EC_{80} значение. EC_{80} значение определяли равным 0.5 мкМ для P2X4 человека и мыши и 5 мкМ для P2X4 крысы. Флуоресценцию измеряли в течение 120-секундного интервала с 2-секундными интервалами. Длины волн возбуждения и излучения, используемые для мониторинга флуоресценции, составляли 470-495 нм и 515-575 нм соответственно. Данные анализировали на основании повышения пика относительных единиц флуоресценции (RFU) по сравнению с базальной флуоресценцией и данные нормализовали к контрольному агонисту. Соединения тестировали в трех повторах на планшет и средние значения представляли графически в Excel XLFit для определения значений IC_{50}, процента максимального ингибирования и коэффициентов Хилла.

Номер примера	**P2X4 1321N1 клетки астроцитомы человека (анализ FLIPR) ср. IC_{50} [нМ]**	**P2X4 1321N1 клетки астроцитомы человека (анализ FLIPR) ср. эффективность [%]**
19	57 нМ	60 %
39	64 нМ	83 %
326	46 нМ	80 %

Номер примера	**P2X4 1321N1 клетки астроцитомы мыши (анализ FLIPR) ср. IC_{50} [нМ]**	**P2X4 1321N1 клетки астроцитомы мыши (анализ FLIPR) ср. эффективность [%]**
19	43 нМ	69 %
39	37 нМ	87 %
326	26 нМ	87 %

Номер примера	P2X4 1321N1 клетки астроцитомы крысы (анализ FLIPR) ср. IC_{50} [нМ]	P2X4 1321N1 клетки астроцитомы крысы (анализ FLIPR) ср. эффективность [%]
19	71 нМ	57 %
39	308 нМ	87 %
326	325 нМ	99 %

Электрофизиологический анализ с использованием P2X4 HEK клеток человека.

Электрофизиологический анализ A.

HEK293 клетки, стабильно экспрессирующие P2X4 человека, высевали в T75 колбы для культивирования клеток при плотности 7×10^6 клеток и инкубировали в течение ночи. Функционирование P2X4 анализировали, используя автоматизированную пэтч-клемп платформу PatchLiner (Nanion) в одноэлектродном режиме. Состав внеклеточного буфера был следующим (в мМ): NaCl 145, KCl 4, HEPES 10, $CaCl_2$ 1, $MgCl_2$ 0.5, моногидрат D-глюкозы 10, pH 7.4. Внутриклеточный буфер содержал (в мМ): CsF 135, EGTA 1, HEPES 10, NaCl 10, pH 7.2. В день анализа, клетки собирали с использованием Accumax (Sigma) и повторно суспендировали во внеклеточном буфере. Агонист лиганда, 5'-трифосфат аденозина (АТФ, 5 мкМ), добавляли в объеме 5 мкл, тот час же смывая внеклеточным буфером (40 мкл). Фиксировали напряжение клеток -80 мВ, и каждые 5 мин в течение 20 мин вносили лиганд. В течение этого периода ответ на агонист был стабильным и соединения измеряли в режиме одной концентрации на лунку. Соединения, разбавленные во внеклеточном буфере (конечная концентрация ДМСО в анализируемом образце 0.3%), добавляли в объеме 40 мкл и оставляли инкубироваться в течение 8 мин при комнатной температуре. Данные анализировали на основе снижения пиковой амплитуды тока и нормализовали к контрольному агонисту. Средние значения представляли графически в Excel XLFit для определения значений IC_{50}, процента максимального ингибирования и коэффициентов Хилла.

Номер примера	P2X4 HEK клеток человека (система PatchLiner, электрофизиология) ср. IC_{50} [нМ]
19	111
39	138
326	57
380	320

Электрофизиологический анализ B.

Условия культивирования клеток: клетки HEK-293 mito-Photina pcDNA3(neo-)/pPURO N/pcDNA3_P2RX4, клон 2a/4 (HEK-293 mito-Photina/hP2RX4) культивировали в EMEM, минимальной эссенциальной среде Игла со сбалансированным солевым раствором Эрла (BioWhittaker кат. BE12-125F), дополненной 5 мл 200 мМ ультраглутамина1 (BioWhittaker кат. BE17-605E/U1), 5 мл 100X пенициллина/стрептомицина (BioWhittaker кат. DE17-602E; конечная концентрация 1%), 4 мл 50 мг/мл G418 (Sigma кат. G8168-100 мл; конечная концентрация 400 мкг/мл), 10 мкл 10 мг/мл пуромицина (InvivoGen кат. ant-pr-1; конечная концентрация 0,2 мкг/мл) и 50 мл фетальной бычьей сыворотки (Sigma кат. F7524; конечная концентрация 10%).

Экспериментальный протокол: линии клеток HEK-293 высевали за 72 или 96 ч до эксперимента при концентрации 5 или 2.5 миллионов клеток, соответственно, на T225 колбу. Незадолго до экспериментов клетки промывали два раза D-PBS без Ca^{2+}/Mg^{2+} (Euroclone кат. ECB4004L) и отсоединяли от колбы с помощью трипсина-ЭДТА (Sigma, кат. T4174, разбавленный 1/10). Клетки затем повторно суспендировали в суспензионном растворе: 25 мл среды EX-CELL ACF CHO (Sigma, кат. C5467); 0.625 мл HEPES (BioWhittaker, кат. BE17-737E); 0.25 мл 100× пенициллина/стрептомицина (BioWhittaker, кат. DE17-602E), 0.1 мл ингибитора трипсина соевых бобов 10 мг/мл (Sigma, кат. T6522), и помещали на QPatch 16X.

Получение и хранение соединений: использовали основные растворы соединений (10 мМ; 100% ДМСО; хранили при -20°C). Свежие растворы из основных растворов (1 или 3 мМ, 100% ДМСО) получали незадолго до экспериментов (конечная концентрация ДМСО 0.1%).

ДМСО раствор получали от SIGMA (кат.# D-5879) и хранили при комнатной температуре.

Пэтч-клемп анализ с QPatch16X (фиг. 1): стандартные эксперименты фиксации напряжения цельной клетки выполняли при комнатной температуре с использованием многоэлектродной технологии.

В случае экспериментов с фиксацией напряжения на hP2X4, данные собирали на частоте 2 кГц. После размещения уплотнения и канала в конфигурацию целой клетки, клетки поддерживали на уровне -90 мВ и hP2X4 ток вызывали агонистом в отсутствие (период носителя, т.е. 0.1% ДМСО) или в присутствии рассматриваемого соединения в возрастающих концентрациях; см. протокол применения на фиг. 1.

Выход: максимальный входящий ток, индуцированный агонистом (АТФ 5 мкМ).

Внутриклеточный раствор содержал (мМ) 135 CsF, 10 NaCl, I EGTA, 10 HEPES (pH 7.2 с помощью

CsOH), тогда как внеклеточный раствор содержал (мМ) 145 NaCl, 4 KCl, 0.5 $MgCl_2$, 1 $CaCl_2$, 10 HEPES, 10 глюкоза (pH 7.4 с помощью NaOH).

Для сбора данных использовали программное обеспечение Sophion, и анализ осуществляли в режиме офлайн, используя программы Excel и GraphPad Prism.

При наличии возможности, т.е. когда %-ное значение ингибирования для самой высокой тестируемой концентрации составляло больше, чем 50%, данные кривой зависимости от дозы подгоняли с помощью следующего уравнения:

$$Y=100/(1 + 10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$$

[X означает log концентрации; Y означает нормализованный ответ (от 100 до 0%, уменьшающийся по мере увеличения X); $LogIC_{50}$ - те же log единицы, что и X; HillSlope означает безразмерный угловой коэффициент или угловой коэффициент Хилла].

Номер примера	P2X4 HEK клеток человека (QPatch, электрофизиология) ср. IC_{50} [нМ]	Число эксп.
19	278	4
20	195	4
25	222	5
26	222	5
321	227	4

Номер примера	P2X4 HEK клеток человека (QPatch, электрофизиология) ср. IC_{50} [нМ]	Число эксп.
326	51	6
331	155	5
349	117	3
360	205	3
380	157	4
381	2583	3

Исследования ex vivo

Анализ с использованием P2X4 моноцитов человека.

Принцип анализа состоит в том, чтобы измерить приток кальция через эндогенные каналы P2X4 в первичные человеческие моноциты после активации с помощью 2',3'-O-(4-бензоилбензоил)-АТФ (Bz-АТФ). Изменения концентрации внутриклеточного кальция измеряли с помощью устройства FliprTM (Molecular Devices), используя кальций-чувствительный краситель (Fluo-8). В первичных моноцитах P2X4 расположен на лизосомальной мембране, таким образом, чтобы экспонировать P2X4 на клеточной мембране, должен запускаться экзоцитоз.

Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) из антикоагулированной крови (кровяные клетки, BC) выделяли с помощью центрифугирования в градиенте плотности. Цельную кровь разбавляли 1:3 с помощью PBS. Образцы объемом 30 мл осторожно наслаивали сверху 15 мл Biocoll (BIOCHROM) в 50 мл центрифужных пробирках (Falcon). Пробирки центрифугировали при 914×g в течение 25 мин при КТ без применения тормоза. PBMC слой удаляли пипеткой объемом 10 мл и переносили в пробирки с охлажденным льдом PBS до общего объема 50 мл. Клетки промывали два раза путем осаждения центрифугированием 300×g при 4°C, в течение 10 мин и в течение 5 мин соответственно. PBMC повторно суспендировали в 10 мл среды (X-vivo, Biozym Scientific) и подсчитывали в камере Нойбауэра.

Моноциты выделяли с помощью негативной селекции, используя Monocyte isolation kit II от Miltenyi (#130-091-153) в соответствии с инструкциями. Выделение должно было выполняться быстро, а клетки и растворы следовало постоянно хранить на льду. PBMC в партиях по 10exp8 клеток осаждали центрифугированием (300×g, 10 мин) и повторно суспендировали с помощью 300 мкл буфера MACS в 50 мл пробирке Falcon. Добавляли блокирующий FcR реагент (100 мкл) и Biotin-Ab (100 мкл), и смесь перемешивали и инкубировали на льду в течение 10 мин. Добавляли буфер MACS (300 мкл) и антибиотиновые микрошарики (100 мкл), и перемешивали и инкубировали на льду в течение 15 мин. Клетки промывали с помощью осаждения центрифугированием (300×g в течение 10 мин) и повторно суспендировали в 500 мкл буфера MACS. Для каждой партии одну разделительную колонку помещали в MACS сепаратор и промывали 3 мл MACS буфера. К колонке добавляли суспензию клеток с последующим добавлением 3×3 мл MACS буфера для промывки, и элюент, содержащий моноциты, собирали. Клетки осаждали центрифугированием (300×g в течение 10 мин), повторно суспендировали в X-vivo среде и подсчитывали. Моноциты высевали в покрытые фибронектином микропланшеты (384-луночные, черные, с плоским прозрачным дном; Corning #3848) при плотности 30,000 клеток/лунку в 50 мкл, и культивировали в течение ночи (37°C, 5% CO_2).

Тестируемые вещества растворяли в 100% ДМСО при базовой концентрации 10 мМ и хранили при -20°С в аликвотах. Серийные разведения (2×) получали в ДМСО и разбавляли 500х аналитическим буфером с получением антагонистического планшета. Для выполнения Flipr измерения, переносили 10 мкл смеси на лунку (4× разведение) и получали в анализируемой смеси конечные верхние концентрации 5 мкМ и 0.05% ДМСО. Агонист BzATP хранили при концентрации 10 мМ в аликвотах и разбавляли до промежуточной концентрации 15 мкМ с получением агонистического планшета. Для выполнения Flipr измерения, переносили 10 мкл смеси на лунку (5× разведение), в результате чего в анализируемой смеси получали конечную концентрацию 3 мкМ.

Для эксперимента среду клеточного планшета отбрасывали вручную и добавляли 70 мкл/лунку загрузочного буфера, и смесь инкубировали в течение 1 ч (37°С, 5% CO_2). Загрузочный буфер содержал HBSS (без кальция/магния), 10 мМ HEPES pH 7.4, 5 мкМ Fluo-8 (AM) (Tebu-bio) и 50 мМ метиламин (Sigma) для запуска экзоцитоза. Загрузочный буфер отбрасывали вручную и добавляли 30 мкл/лунку аналитического буфера с низким содержанием кальция (5 мМ KCl, 145 мМ NaCl, 0.5 мМ $CaCl_2$, 13 мМ глюкоза, 10 мМ HEPES pH 7.4).

Антагонистический планшет переносили (10 мкл/лунку) и спустя 15 мин выдерживания при КТ переносили агонистический планшет (10 мкл/лунку).

Добавление агониста регистрировали в течение 240 с после 10 секундной базовой линии. При анализе использовали фоновую поправку, и находили максимум кривой. Данные нормализовали к 0% ингибированию (сигнал при 3 мкМ BzATP) и 100% ингибированию (отсутствие BzATP стимуляции) и подгоняли к четырехпараметрической сигмоидальной кривой ингибирования с использованием Prism GraphPad с получением значений IC_{50}.

Номер примера	**P2X4 моноцитов человека (FLIPR анализ) IC_{50} (эффективность) для различных доноров**
19	59 нМ (57%), 21 нМ (74%), 76 нМ (48%), 59 нМ (46%), 45 нМ (93%)
24	141 нМ (79%), 34 нМ (77%), 91 нМ (88%)
25	27 нМ (87%), 5 нМ (82%), 127 нМ (70%), 87 нМ (70%), 118 нМ (70%), 59 нМ (53%), 63 нМ (68%), 39 нМ (111%)
26	290 нМ (71%), 182 нМ (88%)
28	78 нМ (64%), 164 нМ (90%)
39	105 нМ (88%), 32 нМ (81%), 71 нМ (78%)
170	303 нМ (60%), 183 нМ (69%), 110 нМ (54%)
321	158 нМ (49%), 94 нМ (49%), 157 нМ (60%), 537 нМ (60%), 173 нМ (34%), 331 нМ (46%), 39 нМ (95%)
326	407 нМ (86%), 167 нМ (89%), 149 нМ (82%), 45 нМ (91%), 49 нМ (70%)
380	263 нМ (70%), 251 нМ (70%), 434 нМ (70%), 93 нМ (43%), 50 нМ (32%), 207 нМ (107%)
387	122 нМ (35%), 104 нМ (51%)

Анализ цельной крови человека на P2X4.

В этом анализе ex vivo, кровь здоровых добровольцев женского пола сперва сенсибилизировали липополисахаридом (LPS) и затем стимулировали с помощью АТФ для запуска высвобождения интерлейкина 1 бета (IL-1β). В этой системе тестировали эффективность действия антагонистов P2X4 в отношении продуцирования IL-1β в цельной крови. Клетки сначала в течение 2 ч обрабатывали 100 нг/мл LPS, и затем стимулировали с помощью 3 мМ АТФ и обрабатывали в трех повторах соединениями примеров 19, 28, 39, 321, 326 и 380 в разных концентрациях. После 1 ч инкубации, супернатант отбирали и после центрифугирования анализировали IL-1β в супернатанте, используя стандартные наборы ELISA. Анализ осуществляли с кровью от трех разных доноров (см. фиг. 2a и 2b).

На фиг. 2a и 2b в качестве неограничивающего пояснительного примера соединений в соответствии с изобретением представлено влияние соединений в соответствии с примерами 19, 28, 39, 321, 326 и 380 на образование IL-1β в цельной крови человека после АТФ стимуляции вслед за праймированием клеток липополисахаридом в течение 2 ч и указанной обработки. Данные, показывающие абсолютное количество IL-1β в пг/мл в супернатанте крови от трех доноров представлены по оси y, а данные относительно контрольных обработок и обработок различными концентрациями соединений примеров представлены по оси x. Для каждого бара показаны среднее значение трех технических повторов и SD. Данные показывают ингибирование высвобождения IL-1β несколькими, но не всеми из тестируемых соединений примеров.

Исследования in vivo

Модель CFA воспаления у мышей с регистрацией болевого поведения Самки мышей C57BL/6 дикого типа (Taconic) получали внутриподошвенную инъекцию полного адъюванта Фрейнда (CFA) (30 мкл, 1 мг/мл, Sigma) в левую заднюю лапу под изофлурановым наркозом. Животным вводили перорально пример 326 (0.3, 1, и 3 мг/кг, n=10/группу) в день 2 после инъекции CFA. Оценивали самопроизвольное связанное с болью поведение свободно двигающихся животных, используя автоматизированное устройство динамической весовой нагрузки (DWB, Bioseb, Франция), спустя один час после лечения соединением в соответствии с опубликованными и утвержденными протоколами (Robinson и др., 2012; Tetreault и др., 2011; Gruen и др. 2014). Для тестирования поведения, животных помещали внутрь камеры из плексигласа, в которой осуществляли измерение приложенного давления на пол. Животным предоставляли возможность свободно двигаться в приборе в течение 5 мин и затем болевое поведение записывали в течение периода тестирования последующих 5 мин. Относительное распределение веса рассчитывали путем определения отношение веса, приложенного ранее не подверженной экспериментам лапой (контралатеральной), к весу, приложенному лапой, в которую осуществляли внутриподошвенную инъекцию CFA (ипсилатеральной).

На фиг. 3 в качестве неограничивающего пояснительного примера соединений в соответствии с изобретением представлено соотношение распределения веса в процентах (ось y) мышей, которые перорально получали лечение примером 326 или носитель за 1 час до измерения распределения веса. Каждый символ представляет собой относительное распределение веса для одной мыши. Статистический анализ выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим тестом множественного сравнения Даннетта относительно контрольной группы с носителем, используя программное обеспечение GraphPad PRISM, *p<0.05, **p<0.01. Пример 326 значительно снижает болевое поведение.

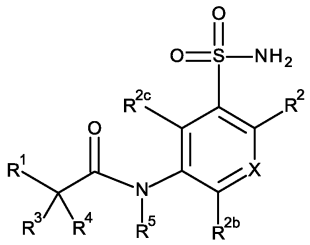
Модель CFA-индуцированной механической гипералгезии у крысы.

Использовали самцов крыс Sprague Dawley. Механическую гипералгезию индуцировали путем инъекции 25 мкл полного адъюванта Фрейнда (CFA) в подошвенную поверхность левой задней лапы. Механическую гипералгезию измеряли с использованием прибора Pressure Application Measurement (Ugo Basile, Джемоньо, Италия). Вкратце, к площади приблизительно 50 мм подошвенной стороны задней лапы прилагали линейно возрастающее давление до проявления поведенческой реакции (отдергивание лапы) или до достижения давления 1000 грамм-сила. Давление, при котором происходила ответная поведенческая реакция, регистрировали как "порог отдергивания лапы" (PWT). Оба, CFA-инъецированный и контралатеральный, значения PWT определяли для каждой крысы, в каждой группе, получающей лечение, и для каждого момента времени исследований. Крысы получали 3 пероральные дозы тестируемого соединения с приблизительно 12-часовыми интервалами, начиная с 1 часа перед инъекцией CFA. Тестирование механической гипералгезии осуществляли за 2 часа перед инъекцией CFA и через 2 часа после последнего дозирования (фиг. 4a и 4b).

На фиг. 4a и 4b в качестве неограничивающих пояснительных примеров соединений в соответствии с изобретением представлены значения порога отдергивания лапы в граммах (ось y) ипсилатеральной лапы всех испытуемых животных перед введением CFA и через 26 ч после введения CFA и носителя или лечения соединением примера 39 (фиг. 4a) или примера 326 (фиг. 4b). Статистический анализ выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим тестом множественного сравнения Даннетта в сопоставлении с контрольными группами, получающими носитель, используя программное обеспечение GraphPad PRISM, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. Примеры 39 и 326 значительно увеличили значение PWT по сравнению с животными, которые получали носитель.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

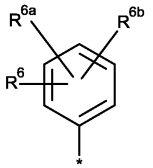
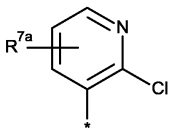
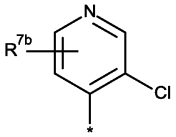


(I),

отличающееся тем, что

X представляет собой C-R^{2a} или N;

R^1 представляет собой группу, выбранную из:


,

или

,

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой фенил,

где указанная фенильная группа необязательно замещена один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена двумя расположенными рядом заместителями R^{11}, которые вместе представляют собой метилендиокси группу с образованием 5-членного кольца; или

5-членный моноциклический гетероарил, или 6-членный моноциклический гетероарил, или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, в котором гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой кислород, азот или серу, и

где указанные гетероарильные группы необязательно замещены один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещены один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными;

R^{2a} представляет собой водород, циано, нитро, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

R^{2b} представляет собой водород, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

R^{2c} представляет собой водород, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил,

где не менее чем один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород, фтор, метил или OH;

R^5 представляет собой водород или C_1-C_3-алкил;

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси или F_3CS-;

R^{6a} и R^{6b} представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{6b} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-; или

R^{6a} и R^{6b}, расположенные рядом друг с другом, вместе представляют собой группу, выбранную из -O-CH_2-CH_2-, -O-CH_2-O- или -O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, гидрокси, галоген, C_1-C_4-алкил или C_1-C_4-галогеналкил;

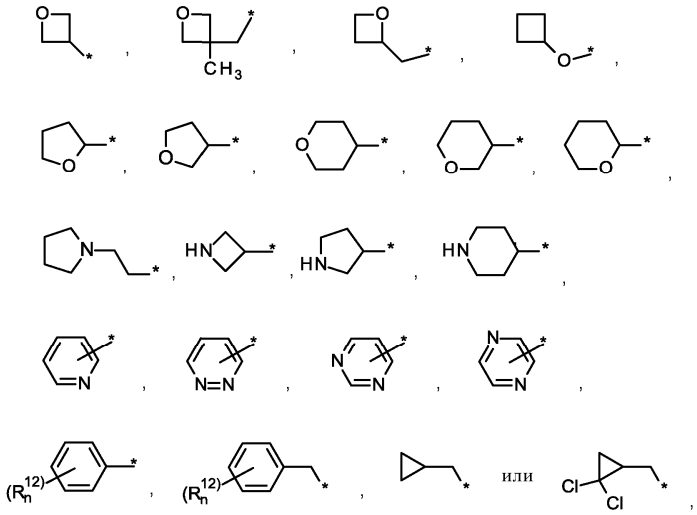
R^8 представляет собой, независимо от присутствия в каждом соответствующем случае, C_1-C_6-алкил, C_1-C_4-алкокси-C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил или C_1-C_4-галогеналкил;

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил или $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-алкил, или

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a, где R^a представляет собой C_1-C_6-алкильную или C_1-C_6-галогеналкильную группу, и необязательно замещено один-три раза, независимо друг от друга, галогеном или C_1-C_4-алкилом;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_6-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-алкил)-S- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{11a} представляет собой группу, выбранную из C_3-C_6-циклоалкила, морфолино,



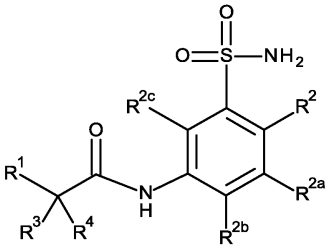
где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^{12} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

или его N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

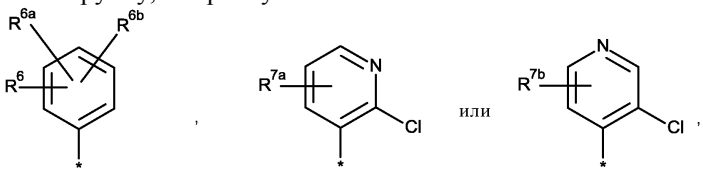
2. Соединение по п.1 формулы (Ia)



(Ia),

отличающееся тем, что:

R^1 представляет собой группу, выбранную из:



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой фенил,

где указанный фенил необязательно замещен один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещен один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещен двумя расположенными рядом заместителями R^{11}, которые вместе представляют собой метилендиокси группу с образованием 5-членного кольца;

R^{2a} представляет собой водород, циано, нитро, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

R^{2b} представляет собой водород или галоген;

R^{2c} представляет собой водород или галоген;

где не менее чем один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород, фтор, метил или OH;

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси или F_3CS-;

R^{6a} и R^{6b} представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{6b} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-; или

R^{6a} и R^{6b}, расположенные рядом друг с другом, вместе представляют собой группу, выбранную из -O-CH_2-CH_2-, -O-CH_2-O- или -O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, гидрокси, галоген, C_1-C_4-алкил или C_1-C_4-галогеналкил;

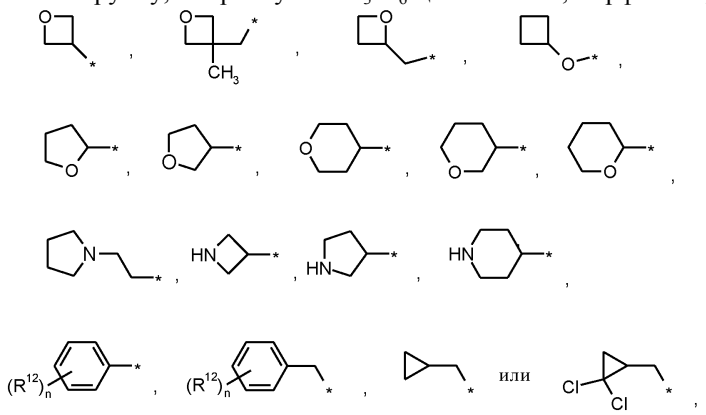
R^8 представляет собой, независимо от присутствия в каждом соответствующем случае, C_1-C_6-алкил, C_1-C_4-алкокси-C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил или C_1-C_4-галогеналкил;

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил или $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-алкил, или

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a, где R^a представляет собой C_1-C_6-алкильную или C_1-C_6-галогеналкильную группу, и необязательно замещено один-три раза, независимо друг от друга, галогеном или C_1-C_4-алкилом;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_6-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-алкил)-S- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{11a} представляет собой группу, выбранную из C_3-C_6-циклоалкила, морфолино,



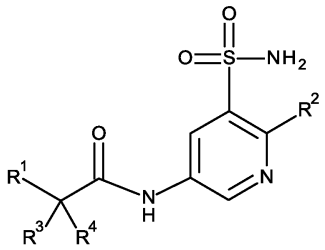
где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^{12} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

или его N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

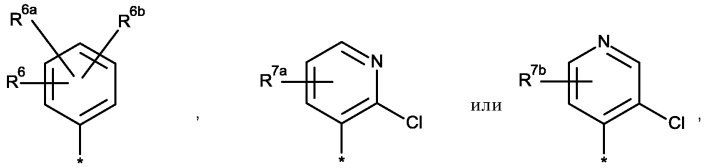
3. Соединение по п.1 формулы (Ib)



(Ib),

отличающееся тем, что

R^1 представляет собой группу, выбранную из:



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^2 представляет собой фенил,

где указанный фенил необязательно замещен один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещен один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещен двумя расположенными рядом заместителями R^{11}, которые вместе представляют собой метилендиокси группу с образованием 5-членного кольца;

R^3 представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород, фтор, метил или OH;

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси или F_3CS-;

R^{6a} и R^{6b} представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{6b} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-; или

R^{6a} и R^{6b}, расположенные рядом друг с другом, вместе представляют собой группу, выбранную из -O-CH_2-CH_2-, -O-CH_2-O- или -O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, гидрокси, галоген, C_1-C_4-алкил или C_1-C_4-галогеналкил;

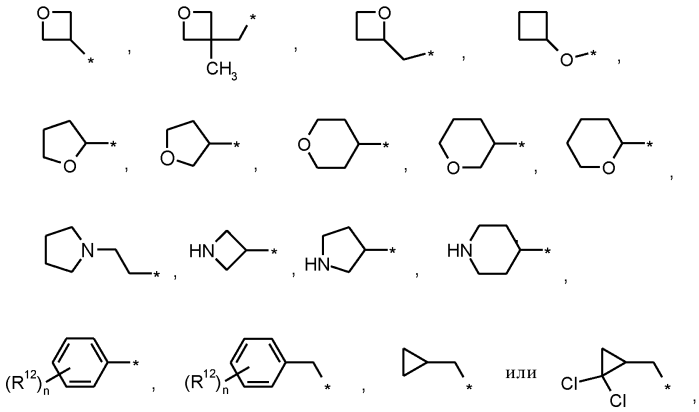
R^8 представляет собой, независимо от присутствия в каждом соответствующем случае, C_1-C_6-алкил, C_1-C_4-алкокси-C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил или C_1-C_4-галогеналкил;

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил или $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-алкил, или

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a, где R^a представляет собой C_1-C_6-алкильную или C_1-C_6-галогеналкильную группу, и необязательно замещено один-три раза, независимо друг от друга, галогеном или C_1-C_4-алкилом;

R^{11} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_6-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-алкил)-S- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{11a} представляет собой группу, выбранную из C_3-C_6-циклоалкила, морфолино,



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

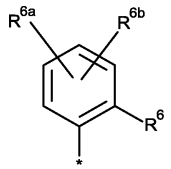
R^{12} представляют собой, независимо друг от друга, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-гидроксиалкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-(C_2-C_4-алкил)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

или его N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что

R^1 представляет собой



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси или C_1-C_4-галогеналкокси;

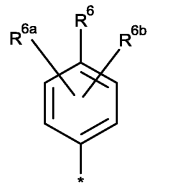
R^{6a} и R^{6b} представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{6b} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-.

5. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что

R^1 представляет собой



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси или C_1-C_4-галогеналкокси;

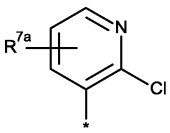
R^{6a} и R^{6b} представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

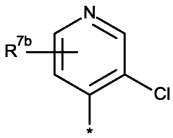
R^{6b} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-.

6. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что

R^1 представляет собой группу, выбранную из:



или

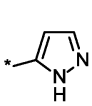


где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, гидрокси, фтор, хлор, C_1-C_4-алкил, дифторметил или трифторметил.

7. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что

R^2 представляет собой группу, выбранную из:



или

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы и указанные группы необязательно замещены один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещены один раз заместителем R^{11a} и необязательно один раз заместителем R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными.

8. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что

R^2 представляет собой группу, выбранную из:

или ,

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы и указанные группы необязательно замещены один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещены один раз заместителем R^{11a} и необязательно один раз заместителем R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными.

9. Соединение по любому из пп.1-8, отличающееся тем, что

R^3 представляет собой водород; и

R^4 представляет собой водород, метил или OH.

10. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что R^8 представляет собой C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил или C_1-C_4-галогеналкил.

11. Соединение по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что

R^9 представляют собой, независимо друг от друга, C_1-C_4-алкил или C_3-C_6-циклоалкил;

R^{10} представляют собой, независимо друг от друга, водород или C_1-C_4-алкил.

12. Соединение по любому из пп.1-11, выбранное из следующего списка:

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

N-[4-(4-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3,5-дихлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

N-[4-(3-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{4-[5-метил-3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-имидазол-1-ил]фенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{4-[3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{4-[5-циклопропил-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{4-[4-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{4-[5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{4-[3-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;

N-{4-[3-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;

2-(2-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;

2-[2-(дифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;

N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид;

N-[4-(3-трет-бутил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-хлор-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-изопропокси-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

N-[4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-изобутил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{4-[4-(метилсульфанил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-метокси-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

N-[4-(1H-бензимидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;

N-[4-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{4-[3-(диметиламино)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-этил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

(2-хлорфенил)-N-[4-(3-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{4-[3-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

N-[4-(4-трет-бутил-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-циано-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-бром-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3H-имидазо[4,5-c]пиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2,4-диметил-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(дифторметил)фенил]ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-[2-(дифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(3-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-4-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-[2-(дифторметокси)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-5-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(3-хлорпиридин-4-ил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-[4-(дифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-2,2-дифтор-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
N-[4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)-2,2-дифторацетамид;
N-[4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
N-[4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид;
N-[4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-фторфенил)ацетамид;
N-[4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-метилфенил)ацетамид;
N-[4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетамид;
N-[4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлор-4-фторфенил)ацетамид;
N-[4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(дифторметокси)фенил]ацетамид;
N-[4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметокси)фенил]ацетамид;
N-[4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлор-4,5-дифторфенил)ацетамид;
N-[4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-хлорпиридин-4-ил)ацетамид;
N-[4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[4-(дифторметил)фенил]ацетамид;
2-(2-бромфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-метоксифенил)ацетамид;
2-(4-хлорфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-6-фторфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-нитрофенил)ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,4-дихлорфенил)ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,6-дихлорфенил)ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3,4-дифторфенил)ацетамид;
2-(3-хлорфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3,5-дифторфенил)ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-фторфенил)ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-гидроксифенил)ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-гидроксифенил)ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,3-дифторфенил)ацетамид;
2-(2-хлор-4-фторфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(дифторметокси)фенил]ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметокси)фенил]ацетамид;
2-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-4-метоксифенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-6-фтор-3-метилфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-3,6-дифторфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлор-5-метилфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-5-фторфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,5-дихлорфенил)ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-изопропилфенил)ацетамид;
2-(2-хлор-5-метоксифенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-хлор-6-(трифторметил)фенил]ацетамид;
2-(5-бром-4-фтор-2-метилфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-6-метоксифенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,6-дифторфенил)пропанамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[4-(дифторметил)фенил]ацетамид;
2-(4-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2,2-дифторацетамид;
2-(2-нитрофенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2,4-дихлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-6-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(3-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(3,5-дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2,6-дихлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-бромфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(3,4-дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(4-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(3-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(4-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2,3-дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(3-метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-[2-(дифторметокси)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорпиридин-3-ил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-4-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-5-метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-2-[2-(трифторметокси)фенил]ацетамид;
2-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-6-фтор-3-метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-3,6-дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-[2-хлор-6-(трифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-4-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2,5-дихлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-изопропилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-5-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-5-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид;
2-(5-бром-4-фтор-2-метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-6-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(3-фторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(3,4-дифторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(3,5-дифторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-гидроксифенил)ацетамид;
2-(3-хлорфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(4-фторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-гидроксифенил)ацетамид;
N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-метилфенил)ацетамид;
N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метилфенил)ацетамид;
N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метоксифенил)ацетамид;
N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-метилфенил)ацетамид;
2-(2,3-дифторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-этоксифенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-[2-(дифторметокси)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорпиридин-3-ил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-6-фтор-3-метилфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметокси)фенил]ацетамид;
2-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2,5-дихлорфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-3,6-дифторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-5-метилфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(5-бром-4-фтор-2-метилфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-изопропилфенил)ацетамид;
2-(2-хлор-5-фторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-[2-хлор-6-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метоксифенил)ацетамид;
2-(2,6-дифторфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]пропанамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метилфенил)ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-метилфенил)ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-метилфенил)ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-этоксифенил)ацетамид;
2-(2-этоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-бромфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2,4-дихлорфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2,6-дихлорфенил)-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-нитрофенил)ацетамид;
2-(4-хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-метоксифенил)ацетамид;
2-(2-хлор-6-фторфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-фторфенил)ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,4-дихлорфенил)ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,6-дихлорфенил)ацетамид;
2-(2-бромфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3,4-дифторфенил)ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3,5-дифторфенил)ацетамид;
2-(3-хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-фторфенил)ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-гидроксифенил)ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-гидроксифенил)ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метилфенил)ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метоксифенил)ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-метилфенил)ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-метилфенил)ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-этоксифенил)ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,3-дифторфенил)ацетамид;
2-(2-хлорпиридин-3-ил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-4-фторфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(дифторметокси)фенил]ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметокси)фенил]ацетамид;
2-(2-хлор-4,5-дифторфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-6-фтор-3-метилфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-3,6-дифторфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлор-5-метилфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-4-метоксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,5-дихлорфенил)ацетамид;
2-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(пропан-2-ил)фенил]ацетамид;
2-(2-хлор-5-фторфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-[2-хлор-6-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-6-метоксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(3-хлорпиридин-4-ил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[4-(дифторметил)фенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2,2-дифторацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-2-[2-(трифторметокси)фенил]ацетамид;
N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-метилфенил)ацетамид;
N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид;
2-[2-(дифторметил)фенил]-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-метоксифенил)ацетамид;
N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(4-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлор-5-фторфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2,3-дихлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(3-хлорпиридин-4-ил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-циклобутил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-ацетил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-изопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид;
этил 1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат;
этил 1-(4-{[(2-фторфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат;
2-(2-фторфенил)-N-{4-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорпиридин-3-ил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-метил-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-5-цианофенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-циано-5-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(5-бром-2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
N-[4-(3-хлор-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[3-циано-4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-метокси-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-{4-[(2,2-дифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[4-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-{[(2,2-дифторэтил)амино]метил}-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-[4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;

N-[4-(3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-{4-[4-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(2-сульфамоилбифенил-4-ил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-{4-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
N-{4-[1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
2-(3-хлорфенил)-N-(2-сульфамоилбифенил-4-ил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-{1-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид;
2-(2-хлор-4-фторфенил)-N-{4-[1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлор-4-фторфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(3-сульфамоил-4-{1-[2-(трифторметокси)этил]-1H-пиразол-4-ил}фенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-{1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-1H-пиразол-4-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-цианопиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-{1-[оксетан-2-илметил]-1H-пиразол-4-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-{1-[2-(пропан-2-илокси)этил]-1H-пиразол-4-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
N-[4-(2-хлор-5-метоксипиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
N-[4-(5-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
N-[4-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(6-метилпиридазин-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}ацетамид;
N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{6-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-сульфамоилпиридин-3-ил}ацетамид;
N-[4-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[2-(циклопропиламино)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[2-(метиламино)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-5'-(трифторметил)-2,3'-бипиридин-5-ил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметокси)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2-этоксипиримидин-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[2-(пропан-2-иламино)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[2-(пропан-2-илокси)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[2-(этиламино)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[2-(пропиламино)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(3-сульфамоил-4-{2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пиримидин-5-ил}фенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[2-(циклобутилокси)пиримидин-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
N-[4-(2-хлор-4-метилпиримидин-5-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-{6-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-сульфамоилпиридин-3-ил}-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[5-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-гидроксиэтанамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-гидроксиэтанамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-фторпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1-циклопентил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[2'-фтор-3'-(пропан-2-илокси)-2-сульфамоилбифенил-4-ил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
N-[4-(6-хлор-5-метоксипиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
2-(2-хлор-6-фторфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-3-фторфенил)-N-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[2-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлор-3-фторфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-[4-(пиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-6-фторфенил)-N-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[3'-фтор-5'-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-сульфамоилбифенил-4-ил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-метоксипиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[3'-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-сульфамоилбифенил-4-ил]ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-{4-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
N-[4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}ацетамид;
N-[4-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
N-[3'-фтор-5'-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-сульфамоилбифенил-4-ил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
N-[4-(1-циклопентил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлор-6-фторфенил)-N-{4-[1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4'-хлор-2-сульфамоилбифенил-4-ил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(пиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(3'-хлор-2-сульфамоилбифенил-4-ил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-{1-[(2,2-дихлорциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(2-гидрокси-3,3-диметилбутил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-[4-(5-фторпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
4'-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-N-[2-(диметиламино)этил]-2'-сульфамоилбифенил-3-карбоксамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[5-(пирролидин-1-илкарбонил)пиридин-3-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-{4-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-{4-[1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(5-хлор-2-фторфенил)-N-[4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(6-метилпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

N-[4-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
N-[4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-{4-[4-(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[4-(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{5-сульфамоил-6-[4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-{5-сульфамоил-6-[4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамид;
N-[6-(4-циано-1Н-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[6-(4-циано-1Н-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-[6-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[6-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]ацетамид;
N-[6-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[6-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]ацетамид;
N-[6-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
N-[6-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-5-сульфамоилпиридин-3-ил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[3-(пиридин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-[4-(1Н-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4-трет-бутил-1Н-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1Н-индазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2Н-индазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-[4-(2Н-индазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-[4-(1Н-индазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-N,N-диметил-1Н-пиразол-4-карбоксамид;
N-[1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]циклопропанкарбоксамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[4-(пиразин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[4-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[4-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[4-(пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-{4-[4-(пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(4-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид;
2-(4-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(4-метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид;
2-(4-метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-[4-(дифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид;
2-[4-(дифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид;
2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2,4-дихлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил]фенил}ацетамид;
2-(2,4-дихлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1,3-тиазол-5-ил)фенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1,2-тиазол-3-ил)фенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2-метокси-1,3-тиазол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2-метокси-1,3-тиазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1,2-тиазол-4-ил)фенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1,3-тиазол-2-ил)фенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-(4-циано-1,3-тиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[2-(дифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2-циклопропил-1,3-тиазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2-циклопропил-1,3-тиазол-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-метил-1,3-оксазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1,3-тиазол-4-ил)фенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-{4-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид;
N-{4-[4-(азетидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[4-(пирролидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-{4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид;
2-(4-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлор-6-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетамид;
2-(3-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(2,4-дихлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-бромфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(2,4-дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(3,4-дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(3,5-дифторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(3-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(4-метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(4-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-фтор-4-метилфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-фтор-4-метоксифенил)-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-[4-(дифторметил)фенил]-N-{3-сульфамоил-4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
2-(4-хлорфенил)-N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлор-6-фторфенил)-N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетамид;
N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид;
N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3-фторфенил)ацетамид;
N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,4-дихлорфенил)ацетамид;
N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2,4-дифторфенил)ацетамид;
2-(2-бромфенил)-N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(3,4-дифторфенил)ацетамид;
N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метилфенил)ацетамид;
N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метоксифенил)ацетамид;
N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фтор-4-метилфенил)ацетамид;
N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фтор-4-метоксифенил)ацетамид;
N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[4-(дифторметил)фенил]ацетамид;
N-[4-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]ацетамид;
2-(2,4-дихлорфенил)-N-[4-(5-фторпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-фтор-4-метилфенил)-N-[4-(5-фторпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-[4-(дифторметил)фенил]-N-[4-(5-фторпиридин-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-(4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(4,6-дифтор-2H-бензотриазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
N-[4-(4,6-дифтор-1H-бензотриазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-(4,6-дифтор-1H-бензотриазол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-(4,6-дифтор-2H-бензотриазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид;
2-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид;
2-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил}ацетамид;
2-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-2-фтор-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-2-фтор-5-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[2-(диметиламино)-1,3-тиазол-4-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[3-сульфамоил-4-(1,2-тиазол-5-ил)фенил]ацетамид;
1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-N-циклопропил-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;
2-(2-хлорфенил)-2-гидрокси-N-{3-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}этанамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-хлор-5-сульфамоил-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-циано-3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-{4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2,4-диметоксибензил)сульфамоил]фенил}-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
N-[1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-ил]-2,2-дифторацетамид;
N-[1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,3,3-трифторпропанамид;
N-[1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропанамид (рацемический);
N-[1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропанамид (энантиомер A);
N-[1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропанамид (энантиомер B);
2-(2-хлорфенил)-N-(4-{4-[(цис)-2,5-диметилпирролидин-1-ил]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-{4-[(транс)-2,5-диметилпирролидин-1-ил]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид (энантиомер A);
2-(2-хлорфенил)-N-(4-{4-[(транс)-2,5-диметилпирролидин-1-ил]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)ацетамид (энантиомер B);
N-(4-{4-[(2,2-дифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}-3-сульфамоилфенил)-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(3-сульфамоил-4-{4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1H-пиразол-1-ил}фенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-(4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-[4-(4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-4-[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]фенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
N-{4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-сульфамоилфенил}-2-(2-фторфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-фторфенил)-N-[4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
N-[4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(4-метилфенил)ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1H-пиррол-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-{4-[5-(дифторацетил)-1H-пиррол-3-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-(4-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;
2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-циано-1-метил-1H-пиррол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{3-сульфамоил-2-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{5-сульфамоил-2-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;

2-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-{5-сульфамоил-2-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;

2-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]-N-{5-сульфамоил-2-(трифторметил)-4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид;

2-[2-хлор-6-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид;

2-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид;

2-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид;

2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-5-сульфамоил-2-(трифторметил)фенил]ацетамид;

N-[4-(3-трет-бутил-4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;

N-[4-(3-бром-4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{4-[4-хлор-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3,4-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

N-[4-(4-хлор-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-(2-хлорфенил)ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-циано-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(3-гидрокси-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-циано-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-циано-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{4-[4-(морфолин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-{4-[5-(морфолин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-сульфамоилфенил}ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(пиридин-4-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

1-(4-{[(2-хлорфенил)ацетил]амино}-2-сульфамоилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

2-(2-хлор-3-гидроксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлор-4-гидроксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлор-5-гидроксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлор-6-гидроксифенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид;

2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]-2-гидроксиацетамид.

13. Соединение по п.1, представляющее собой 2-(2-хлорфенил)-N-[4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-3-сульфамоилфенил]ацетамид.

14. Применение соединения общей формулы I, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-13 для профилактики или лечения мочеполового, желудочно-кишечного, пролиферативного, связанного с болью или связанного с воспалением заболевания, состояния или нарушения.

15. Применение соединения общей формулы I, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-13 для приготовления лекарственного средства для профилактики или лечения мочеполового, желудочно-кишечного, пролиферативного, связанного с болью или связанного с воспалением заболевания, состояния или нарушения.

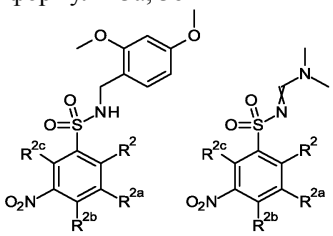
16. Применение по п.15, где связанное с воспалением заболевание, состояние или нарушение представляет собой фиброзное заболевание, включая фиброз легких, фиброз сердца, фиброз почек.

17. Применение соединения общей формулы I по п.15, где указанное заболевание, состояние или нарушение выбрано из группы, включающей связанную с эндометриозом дисменорею, диспареунию, дизурию или дисхезию; тазовую гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодинию; цистит; идиопатическую гиперчувствительность мочевого пузыря; синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), функциональные расстройства кишечника, артрит, остеоартрит и ревматоидный артрит, жировые нарушения печени, NASH (неалкогольный стеатогепатит), воспалительную боль, боль в нижней части спины, хирургическую боль, висцеральную боль, зубную боль, предменструальную боль, боль, связанную с эндометриозом, боль, связанную с фиброзными заболеваниями, центральную боль, боль, вызванную синдромом жжения полости рта, боль, вызванную ожогами, боль, вызванную мигренью, кластерную головную боль, гипералгезию, аллодинию, боль, вызванную травматическим повреждением нерва, боль, вызванную посттравматическими повреждениями, боль, вызванную костными и спортивными травмами, боль, вызванную невралгией тройничного нерва, боль, связанную с невропатией малых волокон, боль, связанную с диабетической невропатией, хроническую боль в нижней части спины, фантомные боли в ампутированных конечностях, синдром тазовой боли, хрони-

ческую тазовую боль, невромную боль, комплексный региональный болевой синдром, боль, связанную с желудочно-кишечным вздутием, боль при хроническом артрите и связанные с ним невралгии, и боль, связанную со злокачественным новообразованием, боль, связанную с химиотерапией, индуцированные ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии, зуд; нарушение заживления ран и заболевание скелета, подобное дегенерации суставов, анкилозирующему спондилиту.

18. Фармацевтическая композиция в качестве антагониста или отрицательного аллостерического модулятора P2X4, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-13 вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным средством.

19. Промежуточное соединение формулы 3a, 3b



3a **3b** ,

где R^2 представляет собой фенил,

где указанная фенильная группа необязательно замещена один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещены двумя расположенными рядом заместителями R^{11}, которые вместе представляют собой метилендиокси группу с образованием 5-членного кольца; или

5-членный моноциклический гетероарил; или 6-членный моноциклический гетероарил; или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, в котором гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой кислород, азот или серу, и

где указанные 5-членные моноциклические гетероарильные, или 6-членные моноциклические гетероарильные, или [5,6]-аннелированные бициклические гетероарильные группы необязательно замещены один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или замещены один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными;

где R^{11} и R^{11a} имеют значения согласно определению, приведенному в п.1;

R^{2a} представляет собой водород, циано, нитро, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

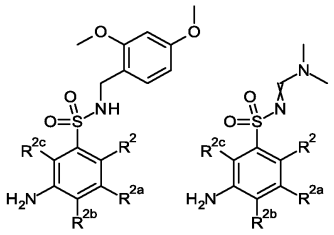
R^{2b} представляет собой водород, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

R^{2c} представляет собой водород, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил,

где не менее чем один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водород.

20. Промежуточное соединение по п.19, представляющее собой 2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-нитробензолсульфонамид.

21. Промежуточное соединение формулы 4a, 4b



4a **4b** ,

где R^2 представляет собой фенил,

где указанная фенильная группа необязательно замещена один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещена один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или

замещены двумя расположенными рядом заместителями R^{11}, которые вместе представляют собой метилендиокси группу с образованием 5-членного кольца; или

5-членный моноциклический гетероарил, или 6-членный моноциклический гетероарил, или [5,6]-аннелированный бициклический гетероарил, в котором гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой кислород, азот или серу, и

где указанные 5-членные моноциклические гетероарильные, или 6-членные моноциклические гетероарильные, или [5,6]-аннелированные бициклические гетероарильные группы необязательно замещены

один-три раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными, или замещены один раз заместителем R^{11a} и необязательно один-два раза заместителями R^{11}, являющимися, независимо друг от друга, одинаковыми или различными;

где R^{11} и R^{11a} имеют значения согласно определению, приведенному в п.1;

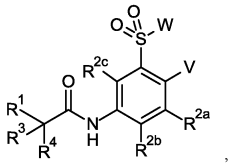
R^{2a} представляет собой водород, циано, нитро, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

R^{2b} представляет собой водород, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

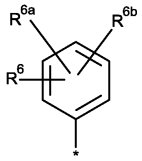
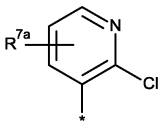
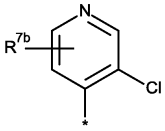
R^{2c} представляет собой водород, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил,

где не менее чем один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водород.

22. Промежуточное соединение следующей формулы:



где R^1 представляет собой группу, выбранную из:


,

или

,

где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы, где

R^6 представляет собой галоген, циано, нитро, OH, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси или F_3CS-;

R^{6a} и R^{6b} представляют собой, независимо друг от друга, соответственно,

R^{6a} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-;

R^{6b} - водород, галоген, гидрокси, нитро, циано, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил, C_1-C_4-галогеналкокси, HO-(C_2-C_4-алкокси)-, (C_1-C_4-алкокси)-(C_2-C_4-алкокси)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- или (C_1-C_4-алкил)-SO_2-; или

R^{6a} и R^{6b}, расположенные рядом друг с другом, вместе представляют собой группу, выбранную из -O-CH_2-CH_2-, -O-CH_2-O- или -O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} и R^{7b} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, гидрокси, галоген, C_1-C_4-алкил или C_1-C_4-галогеналкил;

R^8 представляет собой, независимо от присутствия в каждом соответствующем случае, C_1-C_6-алкил, C_1-C_4-алкокси-C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил или C_1-C_4-галогеналкил;

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород, C_1-C_4-алкил, C_3-C_6-циклоалкил, C_1-C_4-галогеналкил или $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-алкил, или

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, причем указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a, где R^a представляет собой C_1-C_6-алкильную или C_1-C_6-галогеналкильную группу, и необязательно замещено один-три раза, независимо друг от друга, галогеном или C_1-C_4-алкилом;

R^{2a} представляет собой водород, циано, нитро, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

R^{2b} представляет собой водород, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил;

R^{2c} представляет собой водород, галоген, C_1-C_2-алкил или C_1-C_2-галогеналкил,

где не менее чем один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород, фтор, метил или OH;

W представляет собой аминогруппу, которая необязательно замещена (диметиламино)метилен или 2,4-диметоксибензил группой;

V представляет собой хлор или бром.

23. Промежуточное соединение по п.22, представляющее собой N-(4-бром-3-{[(диметиламино)метилен]сульфамоил}фенил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид.

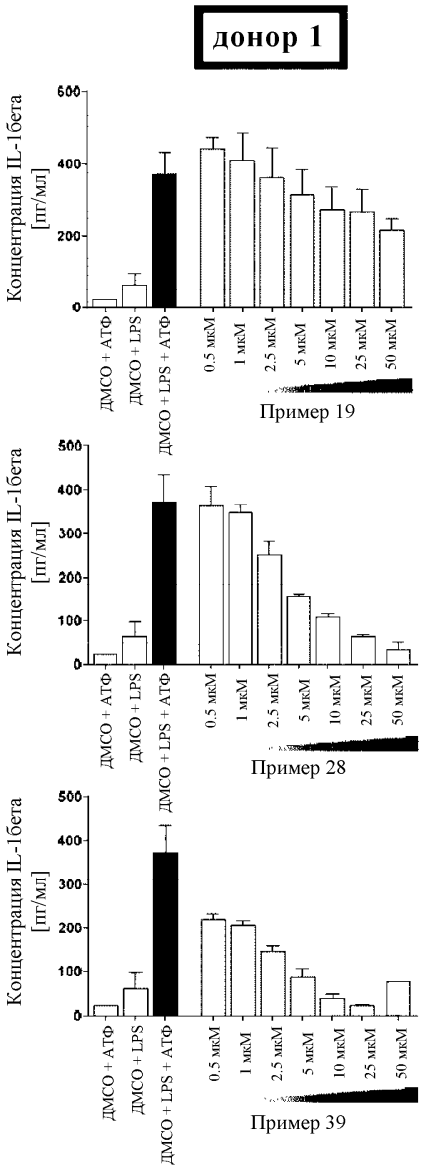
24. Соединение, представляющее собой

2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)-5-нитробензолсульфонамид,

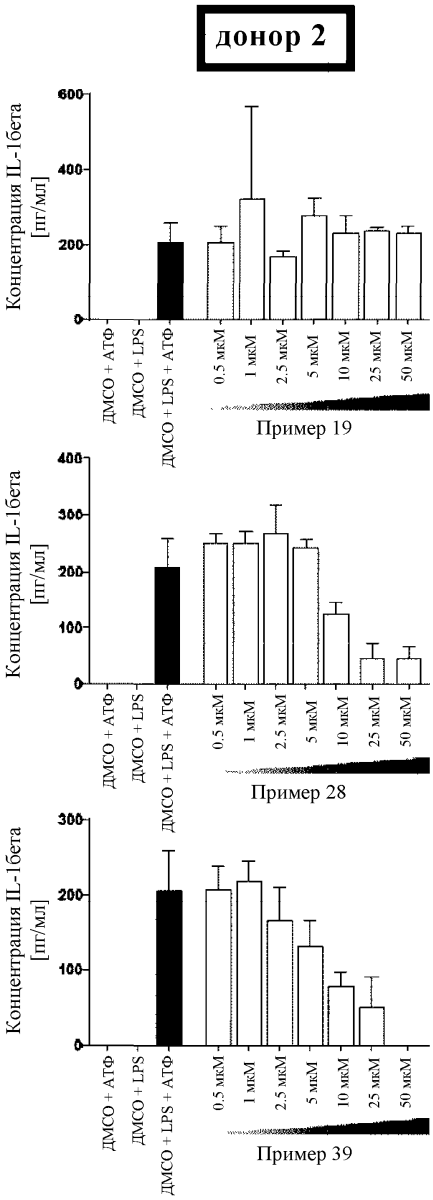
5-амино-2-(4-циано-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид.

Только агонист
Агонист + исследуемое соед.
(увеличивающиеся концетрации)
Только агонист
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Внеклеточный раствор
1 – 9: Преинкубационные периоды

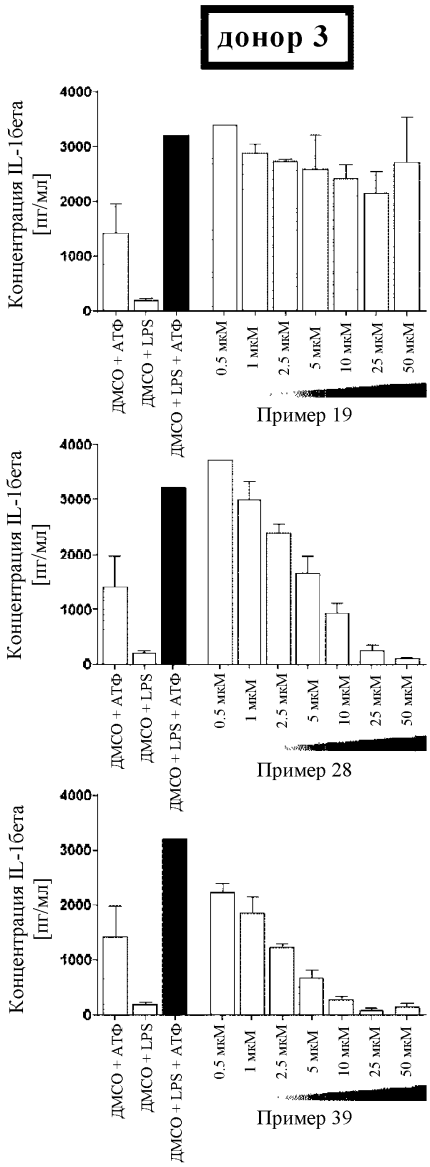
Фиг. 1


донор 1
Концентрация IL-1бета
[пг/мл]
600
400
200
0
ДМСО + АТФ
ДМСО + LPS
ДМСО + LPS + АТФ
0.5 мкМ
1 мкМ
2.5 мкМ
5 мкМ
10 мкМ
25 мкМ
50 мкМ
Пример 19
500
400
300
200
100
0
Пример 28
Пример 39

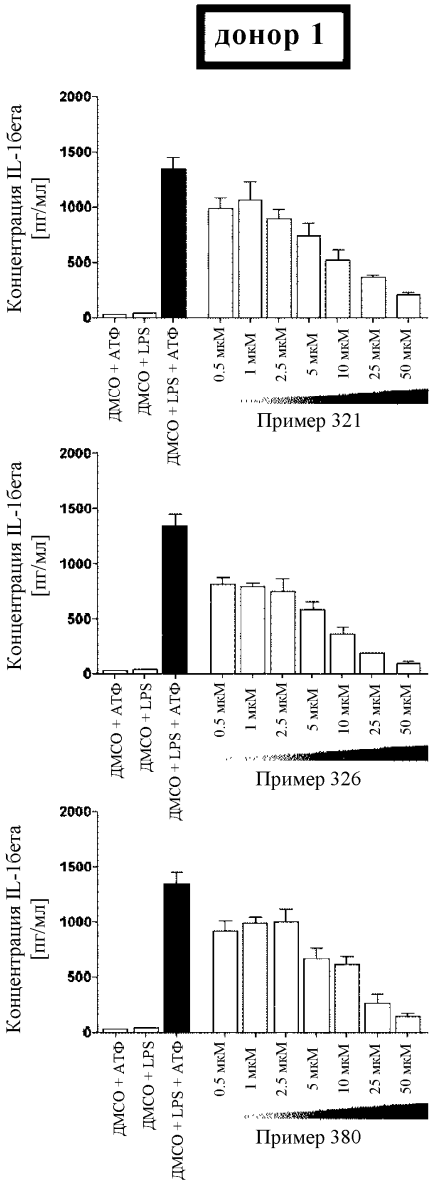
Фиг. 2а(1)


донор 2
Концентрация IL-1бета [пг/мл]
600
400
200
0
ДМСО + АТФ
ДМСО + LPS
ДМСО + LPS + АТФ
0.5 мкМ
1 мкМ
2.5 мкМ
5 мкМ
10 мкМ
25 мкМ
50 мкМ
Пример 19
Концентрация IL-1бета [пг/мл]
400
300
200
100
0
ДМСО + АТФ
ДМСО + LPS
ДМСО + LPS + АТФ
0.5 мкМ
1 мкМ
2.5 мкМ
5 мкМ
10 мкМ
25 мкМ
50 мкМ
Пример 28
Концентрация IL-1бета [пг/мл]
300
200
100
0
ДМСО + АТФ
ДМСО + LPS
ДМСО + LPS + АТФ
0.5 мкМ
1 мкМ
2.5 мкМ
5 мкМ
10 мкМ
25 мкМ
50 мкМ
Пример 39

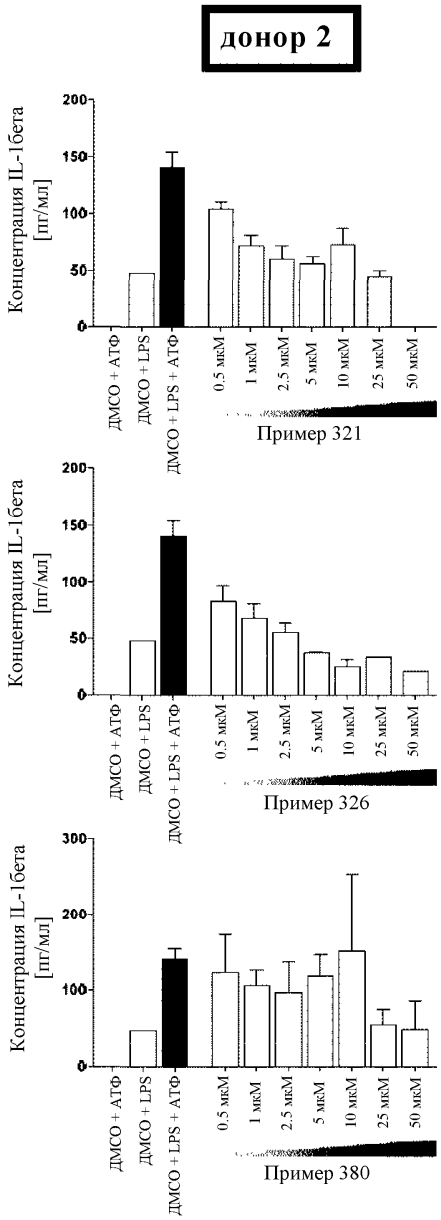
Фиг. 2а(2)


донор 3
Концентрация IL-1бета [пг/мл]
4000
3000
2000
1000
0
ДМСО + АТФ
ДМСО + LPS
ДМСО + LPS + АТФ
0,5 мкМ
1 мкМ
2,5 мкМ
5 мкМ
10 мкМ
25 мкМ
50 мкМ
Пример 19
Пример 28
Пример 39

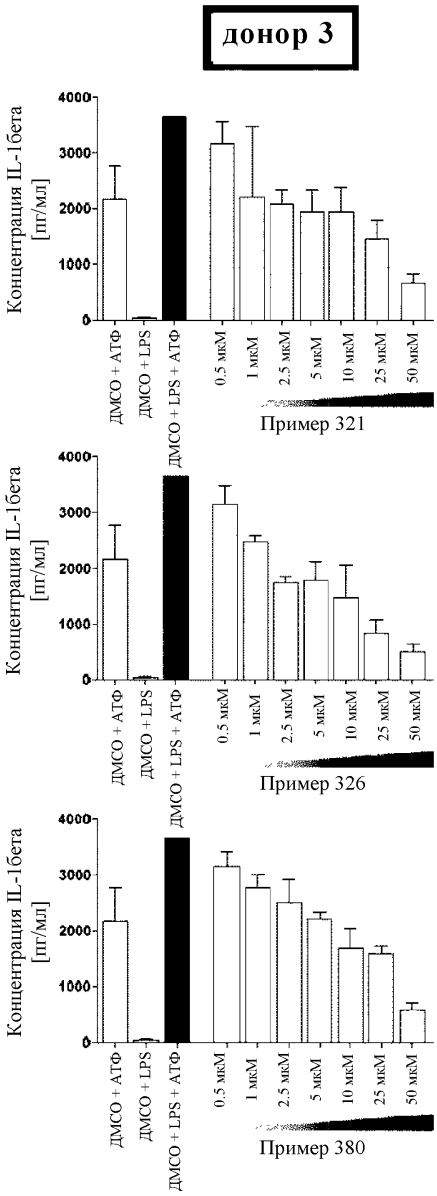
Фиг. 2а(3)


донор 1
Концентрация IL-1бета [пг/мл]
2000
1500
1000
500
0
ДМСО + АТФ
ДМСО + LPS
ДМСО + LPS + АТФ
0.5 мкМ
1 мкМ
2.5 мкМ
5 мкМ
10 мкМ
25 мкМ
50 мкМ
Пример 321
Концентрация IL-1бета [пг/мл]
2000
1500
1000
500
0
ДМСО + АТФ
ДМСО + LPS
ДМСО + LPS + АТФ
0.5 мкМ
1 мкМ
2.5 мкМ
5 мкМ
10 мкМ
25 мкМ
50 мкМ
Пример 326
Концентрация IL-1бета [пг/мл]
2000
1500
1000
500
0
ДМСО + АТФ
ДМСО + LPS
ДМСО + LPS + АТФ
0.5 мкМ
1 мкМ
2.5 мкМ
5 мкМ
10 мкМ
25 мкМ
50 мкМ
Пример 380

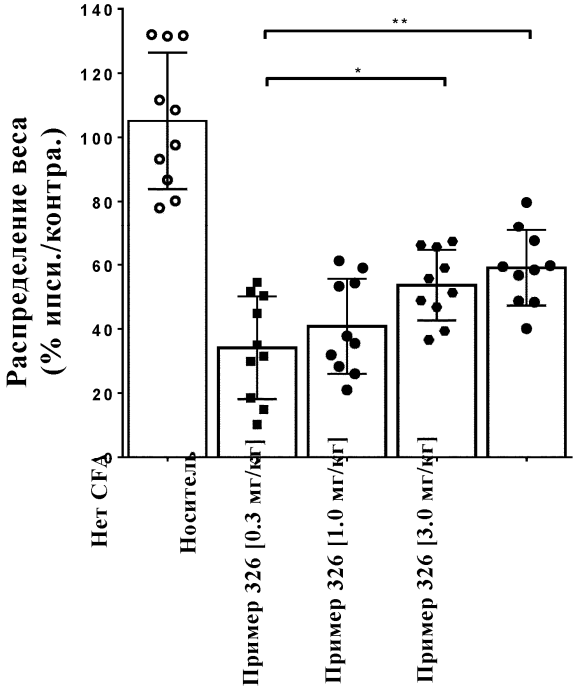
Фиг. 2b(1)


донор 2
Концентрация IL-1бета [пг/мл]
200
150
100
50
0
ДМСО + АТФ
ДМСО + LPS
ДМСО + LPS + АТФ
0.5 мкМ
1 мкМ
2.5 мкМ
5 мкМ
10 мкМ
25 мкМ
50 мкМ
Пример 321
Концентрация IL-1бета [пг/мл]
200
150
100
50
0
ДМСО + АТФ
ДМСО + LPS
ДМСО + LPS + АТФ
0.5 мкМ
1 мкМ
2.5 мкМ
5 мкМ
10 мкМ
25 мкМ
50 мкМ
Пример 326
Концентрация IL-1бета [пг/мл]
300
200
100
0
ДМСО + АТФ
ДМСО + LPS
ДМСО + LPS + АТФ
0.5 мкМ
1 мкМ
2.5 мкМ
5 мкМ
10 мкМ
25 мкМ
50 мкМ
Пример 380

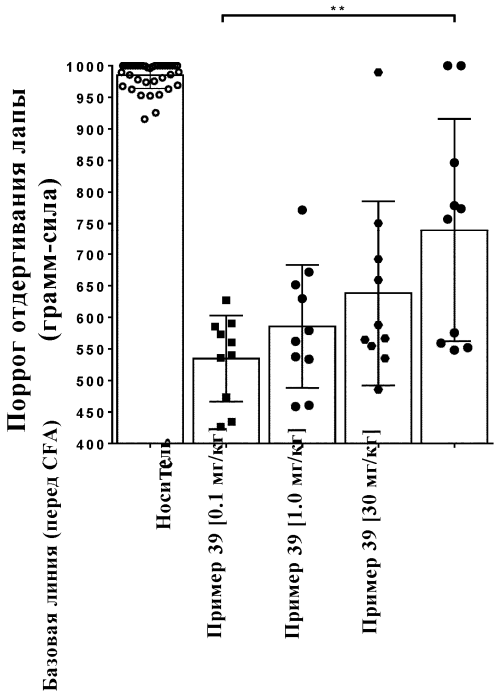
Фиг. 2b(2)


донор 3
Концентрация IL-1бета [пг/мл]
4000
3000
2000
1000
0
ДМСО + АТФ
ДМСО + LPS
ДМСО + LPS + АТФ
0.5 мкМ
1 мкМ
2.5 мкМ
5 мкМ
10 мкМ
25 мкМ
50 мкМ
Пример 321
Пример 326
Пример 380

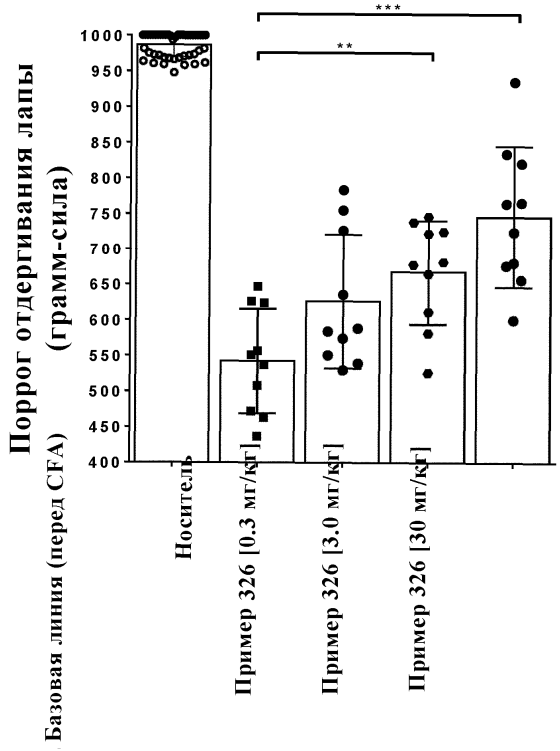
Фиг. 2b(3)


Распределение веса
(% ипси./контра.)
140
120
100
80
60
40
20
0
**
*
Нет CFA
Носитель
Пример 326 [0.3 мг/кг]
Пример 326 [1.0 мг/кг]
Пример 326 [3.0 мг/кг]

Фиг. 3


Поррог отдергивания лапы
(грамм-сила)
1000
950
900
850
800
750
700
650
600
550
500
450
400
**
Базовая линия (перед CFA)
Носитель
Пример 39 [0.1 мг/кг]
Пример 39 [1.0 мг/кг]
Пример 39 [30 мг/кг]

Фиг. 4а


Поррог отдергивания лапы
(грамм-сила)
1000
950
900
850
800
750
700
650
600
550
500
450
400
***
**
Базовая линия (перед CFA)
Носитель
Пример 326 [0.3 мг/кг]
Пример 326 [3.0 мг/кг]
Пример 326 [30 мг/кг]

Фиг. 4b