

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192138 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.10(22) Дата подачи заявки
2020.01.30

(51) Int. Cl. *A61P 3/00* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 407/06 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 2019-015488

(32) 2019.01.31

(33) JP

(86) PCT/JP2020/004444

(87) WO 2020/158958 2020.08.06

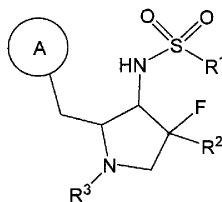
(71) Заявитель:
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

(72) Изобретатель:

Хаттори Ясуси, Миянохана Юхэи,
Кадзита Юити, Койке Тацуки,
Хоаси Ясутака, Токунага Норихито,
Павличек Александер Мартин, Ода
Цунео, Миядзаки Тохру, Ито Еситеру,
Такеути Кохей, Имамуре Кейсуке,
Сугимото Такахио (JP)

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

(57) Изобретение представляет гетероциклическое соединение, обладающее агонистическим действием к рецептору орексина 2 типа. Соединение, представленное формулой (I)



где каждый символ такой, как описан в спецификации, или его соль, которое обладает агонистическим действием к рецептору орексина 2 типа и применимо в качестве агента для профилактики или лечения нарколепсии.

A1

202192138

202192138

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569278EA/55

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

[0001]

Настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению, в частности, гетероциклическому соединению, имеющему агонистическую активность к рецептору орексина 2 типа.

[0002]

Уровень техники

Орексин является нейропептидом, специфически продуцируемым в определенных нейронах, редко расположенных в латеральном гипоталамусе и окружающей его области, и состоит из двух подтипов, орексина А и орексина В. И орексин А, и орексин В являются эндогенными лигандами рецепторов орексина, которые представляют собой сопряженные с G-белком рецепторы, в основном присутствующие в головном мозге, и два типа подтипов, тип 1 и тип 2, известны для рецепторов орексина (непатентный документ 1).

[0003]

Поскольку нейроны, продуцирующие орексин (нейроны орексина), локализованы поблизости от центра питания, а внутрижелудочковое введение пептида орексина приводит к увеличению потребления пищи, орексин первоначально привлек внимание как нейропептид, регулирующий пищевое поведение. Впоследствии, однако, сообщалось, что причиной нарколепсии у собак является генетическая вариация рецептора орексина 2 типа (непатентный документ 2), а также была привлечена роль орексина в контроле сна и бодрствования.

[0004]

Из исследований с использованием трансгенной мыши, имеющей денатурированные нейроны орексина, и двойной трансгенной мыши, полученной путем скрещивания этой мыши с трансгенной мышью, сверхэкспрессирующей орексин, было выяснено, что симптомы, подобные нарколепсии, которые появляются при дегенерации нейронов орексина, исчезают благодаря устойчивой экспрессии орексина. Аналогичным образом, когда пептид орексина внутрижелудочно вводили трансгенной мыши, имеющей денатурированный нейрон орексина, также наблюдалось улучшение симптомов, подобных нарколепсии (непатентный документ 3). Исследования мышей с нокаутом рецептора орексина 2 типа показали, что рецептор орексина 2 типа важен для поддержания активации (непатентный документ 4, непатентный документ 5). Эти сведения позволяют предположить, что агонисты рецептора орексина 2 типа становятся терапевтическими лекарственными средствами от нарколепсии или терапевтическими лекарственными средствами от других расстройств сна, характеризующихся чрезмерной сонливостью (непатентный документ 6).

[0005]

Кроме того, предполагается, что пептидный агонист, который избирательно действует на рецептор орексина 2 типа, улучшает ожирение, вызванное диетой с высоким содержанием жиров у мышей (непатентный документ 7).

Кроме того, предполагается, что внутрижелудочковое введение пептида орексина сокращает системное время анестезии крыс (непатентный документ 8).

Кроме того, предполагается, что пациенты с синдромом апноэ во сне демонстрируют низкие уровни концентрации орексина А в плазме (непатентный документ 9).

Кроме того, предполагается, что внутрижелудочковое введение пептида орексина улучшает сохранение памяти в модели мышей с ускоренным старением (SAMP8) с когнитивной дисфункцией (непатентный документ 10).

Кроме того, предполагается, что агонист рецептора орексина 2 типа может быть терапевтическим лекарственным средством при сердечной недостаточности (патентный документ 1, непатентный документ 11).

Кроме того, предполагается, что дневная сонливость пациентов с болезнью Паркинсона вызвана выпадением орексинового нерва (непатентный документ 12).

Кроме того, предполагается, что орексин регулирует формирование костей и потерю костной массы, а агонист рецептора орексина 2 типа может быть терапевтическим лекарственным средством для лечения заболеваний, связанных с потерей костной массы, таких как остеопороз, ревматоидный артрит и подобные (патентный документ 2).

Кроме того, предполагается, что агонист рецептора орексина полезен для профилактики или лечения сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока, поскольку смертность была значительно снижена простым постоянным введением орексина через периферию в модели мышей с септическим шоком (патентный документ 3).

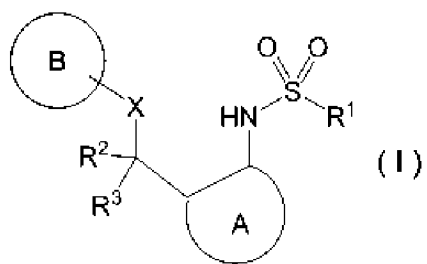
[0006]

Следовательно, ожидается, что соединение, обладающее активностью агониста рецептора орексина 2 типа, будет полезным в качестве нового терапевтического лекарственного средства для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, нарушения сознания, такого как кома и подобное, синдрома нарколепсии, сопровождающегося нарколепсия-подобными симптомами, синдрома гиперсомнии, сопровождающегося дневной гиперсомнией (например, болезни Паркинсона, синдрома Гийена-Барре и синдрома Кляйне-Левина), болезни Альцгеймера, ожирения, синдрома инсулинорезистентности, сердечной недостаточности, заболеваний, связанных с потерей костной массы, сепсиса и подобных, кроме того, в качестве антагониста анестетика, профилактического или терапевтического лекарственного средства от побочных эффектов и осложнений, вызванных анестезией.

[0007]

В качестве производных сульфонида было описано соединение, представленное формулой

[0008]



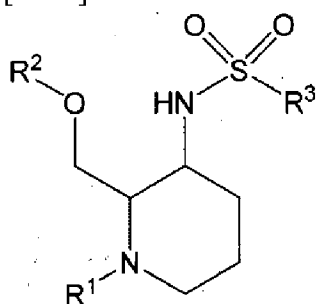
[0009]

где каждый символ такой, как описан в документе (патентный документ 4).

Кроме того, в качестве соединений, обладающих агонистическим действием к рецептору орксина 2 типа, были описаны следующие соединения.

Соединение, представленное формулой

[0010]

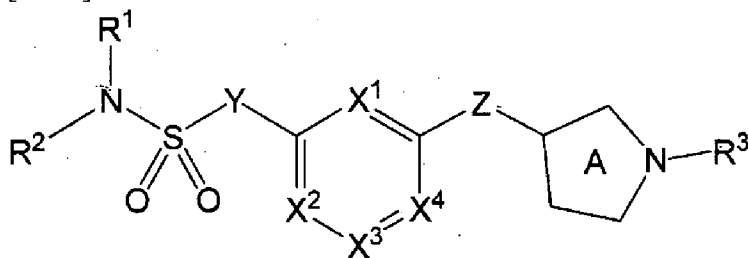


[0011]

где каждый символ такой, как описан в документе (патентный документ 5).

Соединение, представленное формулой

[0012]

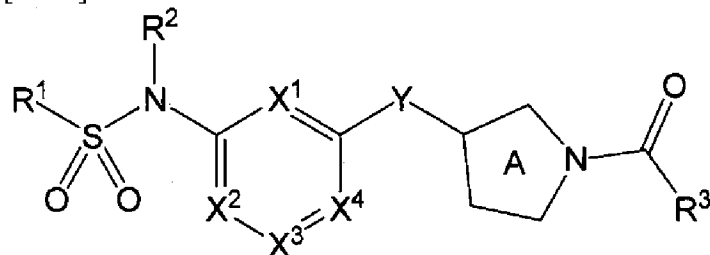


[0013]

где каждый символ такой, как описан в документе (патентный документ 6).

Соединение, представленное формулой

[0014]

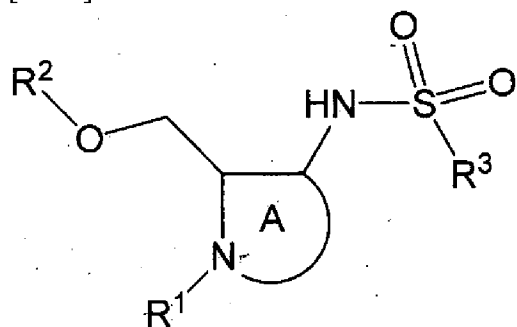


[0015]

где каждый символ такой, как описан в документе (патентный документ 7).

Соединение, представленное формулой

[0016]

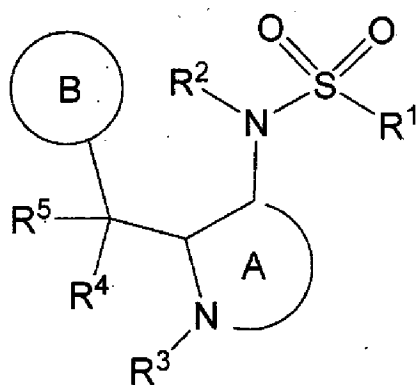


[0017]

где каждый символ такой, как описан в документе (патентный документ 8).

Соединение, представленное формулой

[0018]

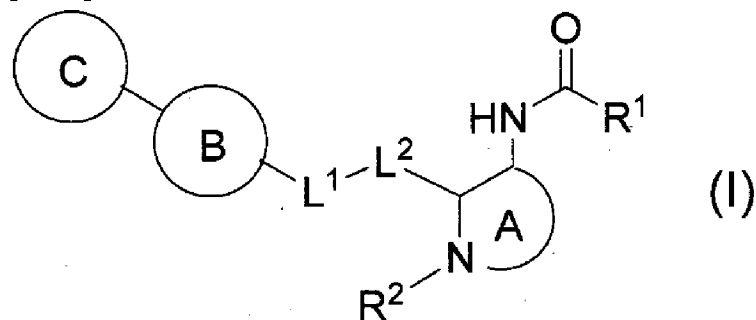


[0019]

где каждый символ такой, как описан в документе (патентный документ 9).

Соединение, представленное формулой

[0020]

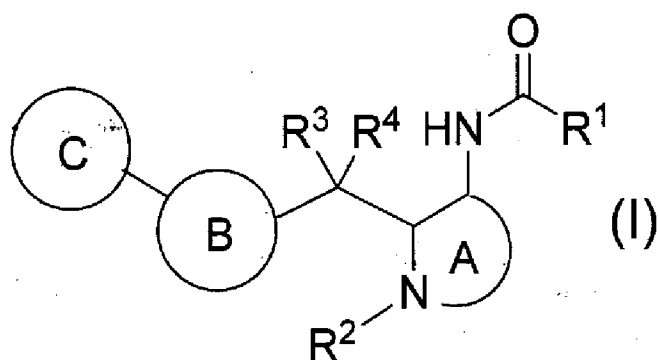


[0021]

где каждый символ такой, как описан в документе (патентный документ 10).

Соединение, представленное формулой

[0022]



[0023]

где каждый символ такой, как описан в документе (патентный документ 11).

[0024]

Желательна разработка нового соединения, обладающего агонистическим действием к рецептору орексина 2 типа.

[Список документов]

[Патентный документ]

[0025]

[Патентный документ 1]WO 2015/073707 A1

[Патентный документ 2]WO 2015/048091 A1

[Патентный документ 3]WO 2015/147240 A1

[Патентный документ 4]WO 2012/137982 A9

[Патентный документ 5]WO 2017/135306 A1

[Патентный документ 6]WO 2018/164191 A1

[Патентный документ 7]WO 2018/164192 A1

[Патентный документ 8]WO 2019/027003 A1

[Патентный документ 9]WO 2019/027058 A1

[Патентный документ 10]WO 2020/004536 A1

[Патентный документ 11]WO 2020/004537A1

[Не-Патентный документ]

[0026]

[Не-Патентный документ 1] Cell, Vol.92, 573-585, 1998

[Не-Патентный документ 2] Cell, Vol.98, 365-376, 1999

[Не-Патентный документ 3] Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.101, 4649-4654, 2004

[Не-Патентный документ 4] Cell, Vol.98, 437-451, 1999

[Не-Патентный документ 5] Neuron, Vol.38, 715-730, 2003

[Не-Патентный документ 6] CNS Drugs, Vol.27, 83-90, 2013

[Не-Патентный документ 7] Cell Metabolism, Vol.9, 64-76, 2009

[Не-Патентный документ 8] Neuroscience, Vol.121, 855-863, 2003

[Не-Патентный документ 9] Respiration, Vol.71, 575-579, 2004

[Не-Патентный документ 10] Peptides, Vol.23, 1683-1688, 2002

[Не-Патентный документ 11] Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66,

2015, страницы 2522-2533

[Не-Патентный документ 12] Brain. Vol. 130, 2007, страницы 1586-1595

Сущность изобретения

Проблемы, решаемые изобретением

[0027]

Целью настоящего изобретения является получение гетероциклического соединения, обладающего агонистическим действием к рецептору орексина 2 типа.

Средства решения проблемы

[0028]

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение, представленное следующей формулой (I), или его соль (иногда называемое соединением (I) в настоящем описании) обладает агонистическим действием к рецептору орексина 2 типа. В результате дальнейших исследований они завершили настоящее изобретение.

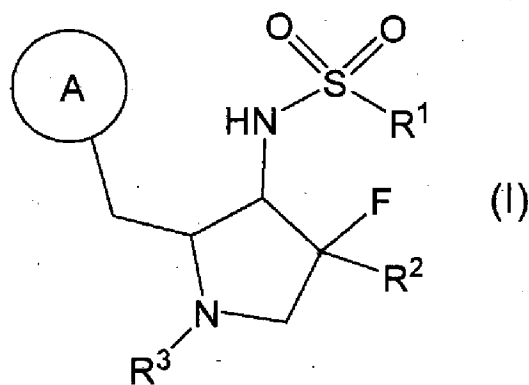
[0029]

Следовательно, настоящее изобретение относится к следующему.

[1]

Соединение, представленное формулой (I):

[0030]



[0031]

где

R^1 является необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой, необязательно замещенной моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппой, необязательно замещенной C_{3-6} циклоалкильной группой или необязательно замещенной 3-14-членной не ароматической гетероциклической группой;

R^2 являются атомом водорода, атомом фтора, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой или необязательно замещенной C_{3-6} циклоалкильной группой;

R^3 является ацильной группой, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой, необязательно замещенной C_{3-6} циклоалкильной группой, необязательно замещенной C_{6-14} арильной группой, необязательно замещенной 3-14-членной не ароматической гетероциклической группой или необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группой; и

Кольцо А является необязательно дополнительно замещенным C_{6-14} ароматическим углеводородным кольцом или необязательно дополнительно замещенным 5-14-членным ароматическим гетероциклом,

или его соль.

[0032]

[2]

Вышеупомянутое соединение или соль [1], где

R^1 является

- (1) C_{1-6} алкильной группой,
- (2) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппой, или
- (3) C_{3-6} циклоалкильной группой;

R^2 является

- (1) атомом водорода,
- (2) атомом фтора или
- (3) C_{1-6} алкильной группой;

R^3 является

(1) C_{1-6} алкилкарбонильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена,
- (b) гидроксигруппы, и
- (c) цианогруппы,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильной группой,

(3) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группой (C_{3-10} циклоалкильная группа C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы необязательно является мостиковой), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена,
- (b) гидроксигруппы,
- (c) цианогруппы, и
- (d) C_{1-6} алкильной группы,

(4) 3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена,
- (b) гидроксигруппы, и
- (c) C_{1-6} алкильной группы,
- (5) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группой,
- (6) N- C_{1-6} алкил-N- C_{1-6} алкоксикарбамоильной группой, или
- (7) N- C_{1-6} алкил-N',N'-ди- C_{1-6} алкилгидразинкарбонильной группой; и

Кольцо А является

(1) бензольным кольцом

дополнительно замещенным одним заместителем, выбранным из

(a) C_{6-14} арильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

- (i) атома галогена,
- (ii) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы, и
- (iii) необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы, и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и гидроксигруппы,

- (ii) C_{1-6} алкоксигруппы,
 - (iii) атома галогена, и
 - (iv) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, и
- необязательно дополнительно замещенной 1-3 атомами галогена, или

(2) 5- или 6-членным ароматическим гетероциклом, дополнительно замещенной одной C_{6-14} арильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена.

[0033]

[3]

Вышеупомянутое соединение или соль [1], где

R^1 является

- (1) C_{1-6} алкильной группой,
- (2) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппой, или
- (3) C_{3-6} циклоалкильной группой;

R^2 является

- (1) атомом водорода, или
- (2) атомом фтора;

R^3 является

(1) C_{1-6} алкилкарбонильной группой, необязательно замещенной 1-3 гидроксигруппами,

(2) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группой (C_{3-10} циклоалкильная группа C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы необязательно является мостиковой), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена, и
- (b) гидроксигруппы,
- (3) 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероциклкарбонильной группой, или
- (4) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы; и

Кольцо А является бензольным кольцом,

дополнительно замещенным одной C_{6-14} арильной группой необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

- (i) атома галогена, и

(ii) необязательно галогенированной C₁₋₆ алкильной группы, и необязательно дополнительно замещенным 1-3 атомами галогена.

[0034]

[4]

Вышеупомянутое соединение или соль [1], где

R¹ является

(1) C₁₋₆ алкильной группой, или

(2) моно- или ди-C₁₋₆ алкиламиногруппой;

R² является

(1) атомом водорода, или

(2) атомом фтора;

R³ является

(1) C₁₋₆ алкилкарбонильной группой, необязательно замещенной 1-3 гидроксигруппами,

(2) 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероциклической карбонильной группой, или

(3) моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильной группы; и

Кольцо А является бензольным кольцом

дополнительно замещенным одной C₆₋₁₄ арильной группой необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена, и

(ii) C₁₋₆ алкильной группы, и

необязательно дополнительно замещенным 1-3 атомами галогена.

[0035]

[5]

N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид или его соль.

[6]

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид или его соль.

[7]

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил]этансульфонамид или его соль.

[0036]

[8]

Лекарственное средство, содержащее соединение или соль по любому из указанных выше [1] - [7].

[9]

Лекарственное средство по любому из указанных выше [8], которое является агонистом рецептора орексина 2 типа.

[10]

Лекарственное средство по указанному выше [8], которое является агентом для профилактики или лечения нарколепсии.

[0037]

[11]

Соединение или соль по любому из указанных выше [1] - [7] для применения для профилактики или лечения нарколепсии.

[12]

Способ активации рецептора орексина 2 типа у млекопитающего, который включает введение эффективного количества соединения или соли по любому из указанных выше [1] - [7] млекопитающему.

[13]

Способ профилактики или лечения нарколепсии у млекопитающего, который включает введение эффективного количества соединения или соли по любому из указанных выше [1] - [7] млекопитающему.

[14]

Применение соединения или соли по любому из указанных выше [1] - [7] для производства агента для профилактики или лечения нарколепсии.

Эффект изобретения

[0038]

Соединение по настоящему изобретению имеет агонистическую активность к рецептору орексина 2 типа, и применяется в качестве агента для профилактики или лечения нарколепсии.

[0039]

(Подробное описание изобретения)

Определение каждого заместителя, используемого в настоящем описании, подробно описано ниже. Если не указано иное, каждый заместитель имеет следующее определение.

В настоящем описании примеры «атома галогена» включают фтор, хлор, бром и йод.

В настоящем описании примеры « C_{1-6} алкильной группы» включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы» включают C_{1-6} алкильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метил, хлорметил, диформетил, трихлорметил, трифторметил, этил, 2-бромэтил, 2,2,2-трифторэтил, тетрафторэтил, пентафторэтил, пропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, изопропил, бутил, 4,4,4-трифторбутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил и 6,6,6-трифторгексил.

В настоящем описании примеры « C_{2-6} алкенильной группы» включают этенил, 1-

пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и 5-гексенил.

В настоящем описании примеры «C₂₋₆ алкинильной группы» включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и 4-метил-2-пентинил.

В настоящем описании примеры «C₃₋₁₀ циклоалкильной группы» включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил и адамантил.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C₃₋₁₀ циклоалкильной группы» включают C₃₋₁₀ циклоалкильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Его конкретные примеры включают циклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 2,3-дифторциклопропил, циклобутил, дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В настоящем описании примеры «C₃₋₁₀ циклоалкенильной группы» включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

В настоящем описании примеры «C₆₋₁₄ арильной группы» включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил и 9-антрил.

В настоящем описании примеры «C₇₋₁₆ аралкильной группы» включают бензил, фенетил, нафтилметил и фенилпропил.

[0040]

В настоящем описании примеры «C₁₋₆ алкоксигруппы» включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C₁₋₆ алкоксигруппы» включают C₁₋₆ алкоксигруппу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метокси, диформетокси, триформетокси, этокси, 2,2,2-трифторэтокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В настоящем описании примеры «C₃₋₁₀ циклоалкилоксигруппы» включают циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

В настоящем описании примеры «C₁₋₆ алкилтиогруппы» включают метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио и гексилтио.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C₁₋₆ алкилтиогруппы» включают C₁₋₆ алкилтиогруппу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метилтио,

дифторметилтио, трифторметилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, 4,4,4-трифторбутилтио, пентилтио и гексилтио.

В настоящем описании примеры «C₁₋₆ алкилкарбонильной группы» включают ацетил, пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 3-метилбутаноил, 2-метилбутаноил, 2,2-диметилпропаноил, гексаноил и гептаноил.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C₁₋₆ алкилкарбонильной группы» включают C₁₋₆ алкилкарбонильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил.

В настоящем описании примеры «C₁₋₆ алкоксикарбонильной группы» включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксирбонил и гексилоксикарбонил.

В настоящем описании примеры «C₆₋₁₄ арилкарбонильной группы» включают бензоил, 1-нафтоил и 2-нафтоил.

В настоящем описании примеры «C₇₋₁₆ аралкилкарбонильной группы» включают фенилацетил и фенилпропионил.

В настоящем описании примеры «5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы» включают никотиноил, изоникотиноил, теноил и фурил.

В настоящем описании примеры «3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группы» включают морфолинилкарбонил, пиперидинилкарбонил и пирролидинилкарбонил.

[0041]

В настоящем описании примеры «моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильной группы» включают метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил и N-этил-N-метилкарбамоил.

В настоящем описании примеры «моно- или ди-C₇₋₁₆ аралкилкарбамоильной группы» включают бензилкарбамоил и фенэтилкарбамоил.

В настоящем описании примеры «C₁₋₆ алкилсульфонильной группы» включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C₁₋₆ алкилсульфонильной группы» включают C₁₋₆ алкилсульфонильную группу, необязательно имеющую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4,4,4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

В настоящем описании примеры «C₆₋₁₄ арилсульфонильной группы» включают

фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил и 2-нафтилсульфонил.

[0042]

В настоящем описании примеры «заместителя» включают атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу и необязательно замещенную силильную группу.

В настоящем описании примеры «углеводородной группы» (включая «углеводородную группу» или «необязательно замещенную углеводородную группу») включают C₁₋₆ алкильную группу, C₂₋₆ алкенильную группу, C₂₋₆ алкинильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкенильную группу, C₆₋₁₄ арильную группу и C₇₋₁₆ аралкильную группу.

[0043]

В настоящем описании примеры «необязательно замещенной углеводородной группы» включают углеводородную группу, необязательно имеющую заместитель(и), выбранный из следующей группы заместителей А.

[Группа заместителей А]

- (1) атом галогена,
- (2) нитрогруппа,
- (3) цианогруппа,
- (4) оксогруппа,
- (5) гидроксигруппа,
- (6) необязательно галогенированная C₁₋₆ алкоксигруппа,
- (7) C₆₋₁₄ арилоксигруппа (например, фенокси, нафтокси),
- (8) C₇₋₁₆ аралкилоксигруппа (например, бензилокси),
- (9) 5-14-членная ароматическая гетероциклилоксигруппа (например, пиридилокси),
- (10) 3-14-членная не-ароматическая гетероциклилоксигруппа (например, морфолинилокси, пиперидинилокси),
- (11) C₁₋₆ алкилкарбониллоксигруппа (например, ацетокси, пропаноилокси),
- (12) C₆₋₁₄ арилкарбониллоксигруппа (например, бензоилокси, 1-нафтоилокси, 2-нафтоилокси),
- (13) C₁₋₆ алкоксикарбониллоксигруппа (например, метоксикарбониллокси, этоксикарбониллокси, пропоксикарбониллокси, бутоксикарбониллокси),
- (14) моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоилоксигруппа (например, метилкарбамоилокси, этилкарбамоилокси, диметилкарбамоилокси, диэтилкарбамоилокси),
- (15) C₆₋₁₄ арилкарбамоилоксигруппа (например, фенилкарбамоилокси, нафтилкарбамоилокси),
- (16) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбониллоксигруппа (например,

никотиноилокси),

(17) 3-14-членная не ароматическая гетероциклкарбонилсигруппа (например, морфолинилкарбонилсигруппа, пиперидинилкарбонилсигруппа),

(18) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонилсигруппа (например, метилсульфонилсигруппа, трифторметилсульфонилсигруппа),

(19) C_{6-14} арилсульфонилсигруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфонилсигруппа, толуолсульфонилсигруппа),

(20) необязательно галогенированной C_{1-6} алкилтиогруппа,

(21) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа,

(22) 3-14-членная не ароматическая гетероциклическая группа,

(23) формильная группа,

(24) карбоксигруппа,

(25) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилкарбонильная группой,

(26) C_{6-14} арилкарбонильная группа,

(27) 5-14-членная ароматическая гетероциклкарбонильная группа,

(28) 3-14-членная не ароматическая гетероциклкарбонильная группа,

(29) C_{1-6} алкоксикарбонильная группа,

(30) C_{6-14} арилоксикарбонильная группа (например, фенилоксикарбонил, 1-нафтилоксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил),

(31) C_{7-16} аралкилоксикарбонильная группа (например, бензилоксикарбонил, фенэтилоксикарбонил),

(32) карбамоильная группа,

(33) тиокарбамоильная группа,

(34) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильная группа,

(35) C_{6-14} арилкарбамоильная группа (например, фенилкарбамоил),

(36) 5-14-членная ароматическая гетероциклкарбамоильная группа (например, пиридилкарбамоил, тиенилкарбамоил),

(37) 3-14-членная не ароматическая гетероциклкарбамоильная группа (например, морфолинилкарбамоил, пиперидинилкарбамоил),

(38) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонильная группа,

(39) C_{6-14} арилсульфонильная группа,

(40) 5-14-членная ароматическая гетероциклсульфонильная группа (например, пиридилсульфонил, тиенилсульфонил),

(41) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфинильная группа,

(42) C_{6-14} арилсульфинильная группа (например, фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил, 2-нафтилсульфинил),

(43) 5-14-членная ароматическая гетероциклсульфинильная группа (например, пиридилсульфинил, тиенилсульфинил),

(44) аминогруппа,

(45) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппа (например, метиламино, этиламино,

пропиламино, изопропиламино, бутиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, N-этил-N-метиламино),

(46) моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппа (например, фениламино),

(47) 5-14-членная ароматическая гетероциклиламиногруппа (например, пиридиламино),

(48) C_{7-16} аралкиламиногруппа (например, бензиламино),

(49) формиламиногруппа,

(50) C_{1-6} алкилкарбониламиногруппа (например, ацетиламино, пропаноиламино, бутаноиламино),

(51) (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкилкарбонил)аминогруппа (например, N-ацетил-N-метиламино),

(52) C_{6-14} арилкарбониламиногруппа (например, фенилкарбониламино, нафтилкарбониламино),

(53) C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппа (например, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, пропоксикарбониламино, бутоксикарбониламино, трет-бутоксикарбониламино),

(54) C_{7-16} аралкилоксикарбониламиногруппа (например, бензилоксикарбониламино),

(55) C_{1-6} алкилсульфониламиногруппа (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино),

(56) C_{6-14} арилсульфониламиногруппа необязательно замещенная а C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфониламино, толуолсульфониламино),

(57) необязательно галогенированная C_{1-6} алкильная группа,

(58) C_{2-6} алкенильная группа,

(59) C_{2-6} алкинильная группа,

(60) C_{3-10} циклоалкильная группой,

(61) C_{3-10} циклоалкенильная группа, и

(62) C_{6-14} арильная группа.

[0044]

Количество вышеуказанных заместителей в «необязательно замещенной углеводородной группе» составляет, например, от 1 до 5, предпочтительно, от 1 до 3. Если количество заместителей составляет два или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

В настоящем описании, примеры «гетероциклической группы» (включая «гетероциклическую группу» «необязательно замещенной гетероциклической группы») включают (i) ароматическую гетероциклическую группу, (ii) не ароматическую гетероциклическую группу и (iii) 7-10-членную мостиковую группу, каждая из которых содержит в качестве атомов, составляющих кольцо, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

[0045]

В настоящем описании, примеры «ароматической гетероциклической группы» (включая «5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу») включают 5-14-членную (предпочтительно, 5-10-членную) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую, в качестве атома, составляющего кольцо, кроме атома углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры «ароматической гетероциклической группы» включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и подобные; и

8-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно, би- или трициклические) ароматические гетероциклические группы, такие как бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, нафто[2,3-b]тиенил, феноксатиинил, индолил, изоиндолил, 1H-индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил, β -карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и подобные.

[0046]

В настоящем описании, примеры «не ароматической гетероциклической группы» (включая «3-14-членную не ароматическую гетероциклическую группу») включают 3-14-членную (предпочтительно, 4-10-членную) не ароматическую гетероциклическую группу, содержащую, в качестве атомов, составляющих кольцо, кроме атома углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры «не ароматической гетероциклической группы» включают 3-8-членные моноциклические не ароматические гетероциклические группы, такие как азиридинил, оксиранил, тииранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолинил, оксазолинидил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизооксазолил, пиперидинил, пиперизинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил, диазоканил и подобные; и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно, би- или трициклические) не ароматические гетероциклические группы, такие как

дигидробензофуранил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил,
 дигидробензотиазолил, дигидробензизотиазолил, дигидронафто[2,3-b]тиенил,
 тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил, 4Н-хинолизинил, индолинил, изоиндолинил,
 тетрагидротиено[2,3-с]пиридилил, тетрагидробензазепинил, тетрагидрохиноксалинил,
 тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил, гексагидрофеноксазинил,
 тетрагидрофталазинил, тетрагидронафтиридилил, тетрагидрохиназолинил,
 тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро-β-карболинил,
 тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил, тетрагидротиоксантилил,
 октагидроизохинолил и подобные.

[0047]

В настоящем описании, предпочтительные примеры «7-10-членной мостиковой гетероциклической группы» включают хинуклидинил и 7-азабицикло[2.2.1]гептанил.

В настоящем описании, примеры «азотсодержащей гетероциклической группы» включают «гетероциклическую группу», содержащую, по меньшей мере, один атом азота в качестве атома, составляющего кольцо.

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной гетероциклической группы» включают гетероциклическую группу, необязательно имеющую заместитель(и), выбранные из вышеуказанной Группы заместителей А.

Количество заместителей в «необязательно замещенной гетероциклической группе» составляет, например, 1-3. Если количество заместителей составляет два или больше, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0048]

В настоящем описании, примеры «ацильной группы» включают формильную группу, карбоксигруппу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу, сульфиногруппу, сульфогруппу, сульфоамонийную группу и фосфогруппу, каждая из которых необязательно имеет «1 или 2 заместителя, выбранных из C₁₋₆ алкильной группы, C₂₋₆ алкенильной группы, C₃₋₁₀ циклоалкильной группы, C₃₋₁₀ циклоалкенильной группы, C₆₋₁₄ арильной группы, C₇₋₁₆ аралкильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, 3-14-членной не ароматической гетероциклической группы, аминогруппы и моно- или ди-C₁₋₆ алкиламиногруппы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из атома галогена, необязательно галогенированной C₁₋₆ алкоксигруппы, гидроксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппы и карбамоильной группы».

Примеры «ацильной группы» также включают углеводород-сульфонильную группу, гетероциклизсульфонильную группу, углеводород-сульфинильную группу и гетероциклизсульфинильную группу.

В настоящем документе, углеводород-сульфонильная группа означает углеводородную группу, связанную с сульфонильной группой, гетероциклизсульфонильная группа означает гетероциклическую группу, связанную с сульфонильной группой, углеводород-сульфинильная группа означает углеводородную

группу, связанную с сульфинильной группой и гетероциклизсульфинильная группа означает гетероциклическую группу, связанную с сульфинильной группой.

Предпочтительные примеры «ацильной группы» включают формильную группу, карбоксигруппу, C_{1-6} алкилкарбонильную группу, C_{2-6} алкенилкарбонильную группу (например, кротоноил), C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (например, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил, циклогептанкарбонил), C_{3-10} циклоалкенилкарбонильную группу (например, 2-циклогексенкарбонил), C_{6-14} арилкарбонильную группу, C_{7-16} аралкилкарбонильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклизкарбонильную группу, 3-14-членную не ароматическую гетероциклизкарбонильную группу, C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил), C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, фенэтилоксикарбонил), карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильную группу, моно- или ди- C_{2-6} алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклизкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил), N- C_{1-6} алкил-N',N'-ди- C_{1-6} алкилгидразинкарбонильную группу, тиокарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкил-тиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{2-6} алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкил-тиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арил-тиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкил-тиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенэтилтиокарбамоил), 5-14-членную ароматическую гетероциклизтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил), сульфиногруппу, C_{1-6} алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил, этилсульфинил), сульфогруппу, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, C_{6-14} арилсульфонильную группу, фосфоногруппу и моно- или ди- C_{1-6} алкилфосфоногруппу (например, диметилфосфоно, диэтилфосфоно, диизопропилфосфоно, дибутилфосфоно).

[0049]

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной аминогруппы» включают аминогруппу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклизкарбонильной группы, 3-14-членной не ароматической гетероциклизкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6}

алкилкарбамоильной группы, моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы и C_{6-14} арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из Группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной аминогруппы включают аминогруппу, моно- или ди-(необязательно галогенированный C_{1-6} алкил)аминогруппу (например, метиламино, трифторметиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, пропиламино, дибутиламино), моно- или ди- C_{2-6} алкениламиногруппу (например, диаллиламино), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкиламиногруппу (например, циклопропиламино, циклогексиламино), моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппу (например, фениламино), моно- или ди- C_{7-16} аралкиламиногруппу (например, бензиламино, дибензиламино), моно- или ди-(необязательно галогенированный C_{1-6} алкил)-карбониламиногруппу (например, ацетиламино, пропиониламино), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбониламиногруппу (например, бензоиламино), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбониламиногруппу (например, бензилкарбониламино), моно- или ди-5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, никотиноиламино, изоникотиноиламино), моно- или ди-3-14-членную не ароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, пиперидинилкарбониламино), моно- или ди- C_{1-6} алкокси-карбониламиногруппу (например, трет-бутоксикарбониламино), 5-14-членную ароматическую гетероциклиламиногруппу (например, пиридиламино), карбамоиламиногруппу, (моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоил)аминогруппу (например, метилкарбамоиламино), (моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоил)аминогруппу (например, бензилкарбамоиламино), C_{1-6} алкилсульфониламиногруппу (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино), C_{6-14} арилсульфониламиногруппу (например, фенилсульфониламино), $(C_{1-6}$ алкил)(C_{1-6} алкилкарбонил)аминогруппу (например, N-ацетил-N-метиламино) и $(C_{1-6}$ алкил)(C_{6-14} арилкарбонил)аминогруппу (например, N-бензоил-N-метиламино).

[0050]

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной карбамоильной группы» включают карбамоильную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из Группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной карбамоильной группы включают карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильную группу, моно- или ди- C_{2-6} алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди-

C_{3-10} циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил, циклогексилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилкарбамоильную группу (например, ацетилкарбамоил, пропионилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилкарбамоильную группу (например, бензоилкарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил).

[0051]

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной тиокарбамоильной группы» включают тиокарбамоильную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из Группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной тиокарбамоильной группы включают тиокарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, этилтиокарбамоил, диметилтиокарбамоил, диэтилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{2-6} алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенэтилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, ацетилтиокарбамоил, пропионилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, бензоилтиокарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил).

[0052]

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной сульфоамойльной группы» включают сульфоамойльную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-

14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из Группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфамойльной группы включают сульфамойльную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилсульфамойльную группу (например, метилсульфамойл, этилсульфамойл, диметилсульфамойл, диэтилсульфамойл, N-этил-N-метилсульфамойл), моно- или ди- C_{2-6} алкенилсульфамойльную группу (например, диаллилсульфамойл), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилсульфамойльную группу (например, циклопропилсульфамойл, циклогексилсульфамойл), моно- или ди- C_{6-14} арилсульфамойльную группу (например, фенилсульфамойл), моно- или ди- C_{7-16} аралкилсульфамойльную группу (например, бензилсульфамойл, фенэтилсульфамойл), моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилсульфамойльную группу (например, ацетилсульфамойл, пропионилсульфамойл), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилсульфамойльную группу (например, бензоилсульфамойл) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилсульфамойльную группу (например, пиридилсульфамойл).

[0053]

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной гидроксигруппы» включают гидроксигруппу, необязательно имеющую «заместитель, выбранный из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы, моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы и C_{6-14} арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из Группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной гидроксигруппы включают гидроксигруппу, C_{1-6} алкоксигруппу, C_{2-6} алкенилоксигруппу (например, аллилокси, 2-бутенилокси, 2-пентенилокси, 3-гексенилокси), C_{3-10} циклоалкилоксигруппу (например, циклогексилокси), C_{6-14} арилоксигруппу (например, фенокси, нафтилокси), C_{7-16} аралкилоксигруппу (например, бензилокси, фенэтилокси), C_{1-6} алкилкарбонилоксигруппу (например, ацетилокси, пропионилокси, бутурилокси, изобутурилокси, пивалоилокси), C_{6-14} арилкарбонилоксигруппу (например, бензоилокси), C_{7-16} аралкилкарбонилоксигруппу (например, бензилкарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, никотиноилокси), 3-14-членную не ароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, пиперидинилкарбонилокси), C_{1-6} алкоксикарбонилоксигруппу (например, трет-бутоксикарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу (например, пиридилокси), карбамоилоксигруппу,

C_{1-6} алкилкарбамоилоксигруппу (например, метилкарбамоилокси), C_{7-16} аралкилкарбамоилоксигруппу (например, бензилкарбамоилокси), C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппу (например, метилсульфонилокси, этилсульфонилокси) и C_{6-14} арилсульфонилоксигруппу (например, фенилсульфонилокси).

[0054]

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной сульфанильной группы» включают сульфанильную группу, необязательно имеющую «заместитель, выбранный из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы и 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из Группы заместителей А» и галогенированную сульфанильную группу.

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфанильной группы включают сульфанил (-SH) группу, C_{1-6} алкилтиогруппу, C_{2-6} алкенилтиогруппу (например, аллилтио, 2-бутенилтио, 2-пентенилтио, 3-гексенилтио), C_{3-10} циклоалкилтиогруппу (например, циклогексилтио), C_{6-14} арилтиогруппу (например, фенилтио, нафтилтио), C_{7-16} аралкилтиогруппу (например, бензилтио, фенэтилтио), C_{1-6} алкилкарбонилтиогруппу (например, ацетилтио, пропионилтио, бутурилтио, изобутурилтио, пивалоилтио), C_{6-14} арилкарбонилтиогруппу (например, бензоилтио), 5-14-членную ароматическую гетероциклилтиогруппу (например, пиридилтио) и галогенированную тиогруппу (например, пентафтортио).

[0055]

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной силильной группы» включают силильную группу, необязательно имеющую «1-3 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы и C_{7-16} аралкильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из Группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной силильной группы включают три- C_{1-6} алкилсилильную группу (например, триметилсилл, трет-бутил(диметил)силл).

[0056]

В настоящем описании, примеры «углеводородное кольцо» включает C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо, C_{3-10} циклоалкан и C_{3-10} циклоалкен.

В настоящем описании, примеры « C_{6-14} ароматического углеводородного кольца» включают бензол и нафталин.

В настоящем описании, примеры « C_{3-10} циклоалкана» включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан и циклооктан.

В настоящем описании, примеры « C_{3-10} циклоалкена» включают циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен и циклооктен.

В настоящем описании примеры «гетероцикла» включают ароматический

гетероцикл и не ароматический гетероцикл, каждый из которых содержит в качестве элементов, составляющих кольцо, кроме атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

[0057]

В настоящем описании примеры «ароматического гетероцикла» включают 5-14-членный (предпочтительно 5-10-членный) ароматический гетероцикл, содержащий, в качестве атомов, составляющих кольцо, кроме атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода. Предпочтительные примеры «ароматического гетероцикла» включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклы, такие как тиюфен, фуран, пиррол, имидазол, пиразол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, триазол, тетразол, триазин и подобные; и

8-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно, би- или трициклические) ароматические гетероциклы, такие как бензотиюфен, бензофуран, бензимидазол, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензотриазол, имидазопиридин, тиенопиридин, фуропиридин, пирролопиридин, пиразолопиридин, оксазолпиридин, тиазолпиридин, имидазопиразин, имидазопиримидин, тиенопиримидин, фуропиримидин, пирролопиримидин, пиразолопиримидин, оксазолопиримидин, тиазолопиримидин, пиразолопиримидин, пиразолотриазин, нафто[2,3-b]тиюфен, феноксатин, индол, изоиндол, 1H-индазол, пурин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, карбазол, β -карболин, фенантридин, акридин, феназин, фенотиазин, феноксазин и подобные.

[0058]

В настоящем описании, примеры «не ароматического гетероцикла» включают 3-14-членный (предпочтительно, 4-10-членный) не ароматический гетероцикл, содержащий, в качестве атомов, составляющих кольцо, кроме атома углерода, 1-4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода. Предпочтительные примеры «не ароматического гетероцикла» включают 3-8-членные моноциклические не ароматические гетероциклы, такие как азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиетан, тетрагидротиюфен, тетрагидрофуран, пирролин, пирролидин, имидазолин, имидазолидин, оксазолин, оксазолидин, пиразолин, пиразолидин, тиазолин, тиазолидин, тетрагидроизотиазол, тетрагидрооксазол, тетрагидроизоксазол, пиперидин, пиперазин, тетрагидропиридин, дигидропиридин, дигидротиопиран, тетрагидропиримидин, тетрагидропиридазин, дигидропиран, тетрагидропиран, тетрагидротиопиран, морфолин, тиоморфолин, азепан, диазепан, азепин, азокан, диазокан, оксепан и подобные; и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно, би- или трициклические) не ароматические гетероциклы, такие как дигидробензофуран, дигидробензимидазол, дигидробензоксазол, дигидробензотиазол, дигидробензизотиазол, дигидронафто[2,3-b]тиюфен, тетрагидроизохинолин, тетрагидрохинолин, 4H-хинолизин,

индолин, изоиндолин, тетрагидротиено[2,3-с]пиридин, тетрагидробензазепин, тетрагидрохиноксалин, тетрагидрофенантридин, гексагидрофенотиазин, гексагидрофеноксазин, тетрагидрофталазин, тетрагидронафтиридин, тетрагидрохиназолин, тетрагидроциннолин, тетрагидрокарбазол, тетрагидро- β -карболин, тетрагидроакридин, тетрагидрофеназин, тетрагидротиоксантен, октагидроизохинолин и подобные.

В настоящем описании, примеры «азотсодержащего гетероцикла» включают гетероцикл, содержащий, по меньшей мере, один атом азота в качестве атома, составляющего кольцо, из «гетероцикла».

[0059]

В настоящем описании, примеры «C₃₋₆ циклоалкильной группы» включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

В настоящем описании, примеры «моно- или ди-C₁₋₆ алкиламиногруппы» включают метиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, изобутиламино, втор-бутиламино, трет-бутиламино, пентиламино, изопентиламино, нео-пентиламино, 1-этилпропиламино, гексиламино, изогексиламино, 1,1-диметилбутиламино, 2,2-диметилбутиламино, 3,3-диметилбутиламино, 2-этилбутиламино и подобные.

[0060]

Определение каждого символа в формуле (I) подробно объясняется ниже.

R¹ является необязательно замещенной C₁₋₆ алкильной группой, необязательно замещенной моно- или ди-C₁₋₆ алкиламиногруппой, необязательно замещенной C₃₋₆ циклоалкильной группой или необязательно замещенной 3-14-членной не ароматической гетероциклической группой.

Примеры заместителя вышеуказанной «необязательно замещенной C₁₋₆ алкильной группы», «необязательно замещенной моно- или ди-C₁₋₆ алкиламиногруппы», «необязательно замещенной C₃₋₆ циклоалкильной группы» и «необязательно замещенной 3-14-членной не ароматической гетероциклической группы» включают заместители, выбранные из Группы заместителей А. Количество заместителей составляет, предпочтительно, 1-3. Если количество заместителей составляет 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0061]

R¹ предпочтительно является

- (1) необязательно замещенной C₁₋₆ алкильной группой (например, метилом, этилом),
- (2) необязательно замещенной моно- или ди-C₁₋₆ алкиламиногруппой (например, диметиламино), или
- (3) необязательно замещенной C₃₋₆ циклоалкильной группой (например, циклопропилом).

[0062]

R¹ более предпочтительно является

- (1) C₁₋₆ алкильной группой (например, метилом, этилом),
- (2) моно- или ди-C₁₋₆ алкиламиногруппой (например, диметиламино), или
- (3) C₃₋₆ циклоалкильной группой (например, циклопропилом).

[0063]

R¹ еще более предпочтительно является

- (1) C₁₋₆ алкильной группой (например, метилом, этилом), или
- (2) моно- или ди-C₁₋₆ алкиламиногруппой (например, диметиламино).

[0064]

R² является атомом водорода, атомом фтора, необязательно замещенной C₁₋₆ алкильной группой или необязательно замещенной C₃₋₆ циклоалкильной группой.

Примеры заместителя указанной выше «необязательно замещенной C₁₋₆ алкильной группы» и «необязательно замещенной C₃₋₆ циклоалкильной группы» включают заместители, выбранные из Группы заместителей А. Количество заместителей составляет предпочтительно, 1-3. Если количество заместителей составляет 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0065]

R² предпочтительно является

- (1) атомом водорода,
- (2) атомом фтора, или
- (3) необязательно замещенной C₁₋₆ алкильной группой (например, метилом).

[0066]

R² более предпочтительно является

- (1) атомом водорода,
- (2) атомом фтора, или
- (3) C₁₋₆ алкильной группой (например, метилом).

[0067]

R² еще более предпочтительно является,

- (1) атомом водорода, или
- (2) атомом фтора.

[0068]

R³ является ацильной группой, необязательно замещенной C₁₋₆ алкильной группой, необязательно замещенной C₃₋₆ циклоалкильной группой, необязательно замещенной C₆₋₁₄ арильной группой, необязательно замещенной 3-14-членной не ароматической гетероциклической группой или необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группой.

Примеры заместителя указанной выше «необязательно замещенной C₁₋₆ алкильной группы», «необязательно замещенной C₃₋₆ циклоалкильной группы», «необязательно замещенной C₆₋₁₄ арильной группы», «необязательно замещенной 3-14-членной не ароматической гетероциклической группы» и «необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группы» включают заместители, выбранные из Группы

заместителей А. Количество заместителей составляет предпочтительно, 1-3. Если количество заместителей составляет 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0069]

R^3 предпочтительно является ацильной группой.

R^3 более предпочтительно является,

(1) необязательно замещенной C_{1-6} алкилкарбонильной группой (например, 2-метилпропаноилом, 2,2-диметилпропаноилом, бутаноилом, 2-метилбутаноилом),

(2) необязательно замещенной C_{1-6} алкоксикарбонильной группой (например, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил),

(3) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группой (C_{3-10} циклоалкильная группа C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы необязательно является мостиковой (например, циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбонил)),

(4) необязательно замещенной 3-14-членной не ароматической гетероциклкарбонильной группой (предпочтительно, 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероциклкарбонильной группой (например, оксетанилкарбонил, тетрагидрофурилкарбонил, азетидинилкарбонил)),

(5) необязательно замещенной моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы (например, диметилкарбамоил),

(6) необязательно замещенной N- C_{1-6} алкил-N- C_{1-6} алкоксикарбамоильной группой (например, N-метил-N-метоксикарбамоилом), или

(7) N- C_{1-6} алкил-N',N'-ди- C_{1-6} алкилгидразинкарбонильной группой (например, N-метил-N',N'-диметилгидразинкарбонилом).

[0070]

R^3 еще более предпочтительно является,

(1) C_{1-6} алкилкарбонильной группой (например, 2-метилпропаноилом, 2,2-диметилпропаноилом, бутаноилом, 2-метилбутаноилом) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора),

(b) гидроксигруппы, и

(c) цианогруппы,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильной группой (например, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил),

(3) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группой (C_{3-10} циклоалкильная группа C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы необязательно является мостиковой (например, циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбонил)) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора),

(b) гидроксигруппы,

(с) цианогруппы, и

(d) C₁₋₆ алкильной группы (например, метила),

(4) 3-14-членной не ароматической гетероцикلیلкарбонильной группой (предпочтительно, 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероцикلیلкарбонильной группой (например, оксетанилкарбонил, тетрагидрофурилкарбонил, азетидинилкарбонил)) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(а) атома галогена (например, атома фтора),

(b) гидроксигруппы, и

(с) C₁₋₆ алкильной группы (например, метила),

(5) моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильной группы (например, диметилкарбамоила),

(6) N-C₁₋₆ алкил-N-C₁₋₆ алкоксикарбамоильной группой (например, N-метил-N-метоксикарбамоилом), или

(7) N-C₁₋₆ алкил-N',N'-ди-C₁₋₆ алкилгидразинкарбонильной группой (например, N-метил-N',N'-диметилгидразинкарбонилом).

[0071]

R³ еще более предпочтительно является,

(1) C₁₋₆ алкилкарбонильной группой (например, 2-метилпропаноилом, бутаноилом) необязательно замещенной 1-3 гидроксигруппами,

(2) C₃₋₁₀ циклоалкилкарбонильной группой (C₃₋₁₀ циклоалкильная группа C₃₋₁₀ циклоалкилкарбонильной группы необязательно является мостиковой (например, циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбонил)) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(а) атома галогена (например, атома фтора), и

(b) гидроксигруппы,

(3) 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероцикلیلкарбонильной группой (например, оксетанилкарбонил, тетрагидрофурилкарбонил, азетидинилкарбонил), или

(4) моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильной группой (например, диметилкарбамоилом).

[0072]

R³ даже более предпочтительно является,

(1) C₁₋₆ алкилкарбонильной группой (например, 2-метилпропаноилом) необязательно замещенной 1-3 гидроксигруппами,

(2) C₃₋₁₀ циклоалкилкарбонильной группой (C₃₋₁₀ циклоалкильная группа C₃₋₁₀ циклоалкилкарбонильной группы необязательно является мостиковой (например, циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбонил)) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(а) атома галогена (например, атома фтора), и

(b) гидроксигруппы,

(3) 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероциклической карбонильной группой (например, оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил), или

(4) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группой (например, диметилкарбамоилом).

[0073]

R^3 особенно предпочтительно является,

(1) C_{1-6} алкилкарбонильной группой (например, 2-метилпропаноилом) необязательно замещенной 1-3 гидроксигруппами,

(2) 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероциклической карбонильной группой (например, оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил), или

(3) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группой (например, диметилкарбамоилом).

[0074]

Кольцо А является необязательно дополнительно замещенным C_{6-14} ароматическим углеводородным кольцом или необязательно дополнительно замещенным 5-14-членным ароматическим гетероциклом.

Кольцо А необязательно имеет заместитель(и) в дополнение к $-CH_2-$ пирролидиновому кольцу в формуле (I). Примеры заместителя включают вышеуказанный «заместитель». Количество заместителей составляет предпочтительно 1-3. Если количество заместителей составляет 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0075]

Кольцо А предпочтительно является,

(1) необязательно дополнительно замещенным бензольным кольцом, или

(2) необязательно дополнительно замещенным 5- или 6-членным ароматическим гетероциклом (например, тиазолом, пиридином).

[0076]

Кольцо А более предпочтительно является,

(1) бензольным кольцом

дополнительно замещенным одним заместителем, выбранным из

(а) C_{6-14} арильной группы (например, фенила) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома),

(ii) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, метила, диформетила), и

(iii) необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы (например, метокси, диформетокси), и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно, 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, тиазолила, оксазолила)) необязательно замещенной 1-3

заместителями, выбранными из

(i) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, этила) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора) и гидроксигруппы, (ii) C_{1-6} алкоксигруппы (например, метокси), (iii) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора), и (iv) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы (например, этоксикарбонила), и необязательно дополнительно замещенным 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), или

(2) 5- или 6-членным ароматическим гетероциклом (например, тиазолом, пиридином) дополнительно замещенным одной C_{6-14} арильной группой (например, фенилом) необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

[0077]

Кольцо А еще более предпочтительно является бензольным кольцом дополнительно замещенным одной C_{6-14} арильной группой (например, фенилом) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора), и (ii) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, метила, диформетила), и необязательно дополнительно замещенным 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

[0078]

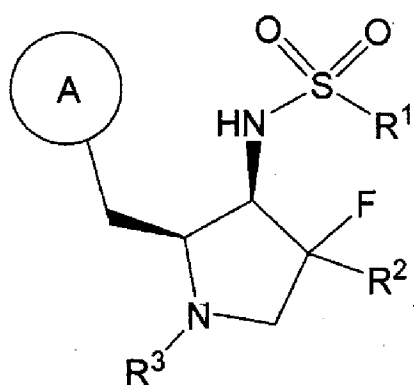
Кольцо А особенно предпочтительно является бензольным кольцом дополнительно замещенным одной C_{6-14} арильной группой (например, фенилом) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена (например, атома фтора), и (ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), и необязательно дополнительно замещенным 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

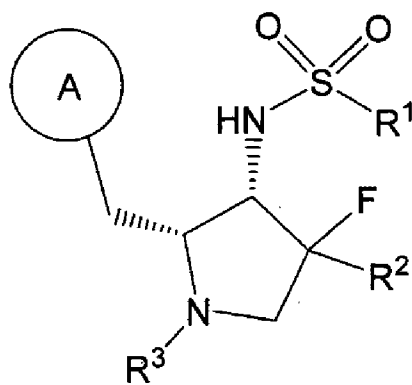
[0079]

Что касается пирролидинового кольца соединения (I), конфигурация на основе атома углерода, с которым связан $-NHSO_2R^1$, и атома углерода, с которым связано $-CH_2$ -Кольцо А, предпочтительно имеет цис-форму. То есть, соединение (I) предпочтительно представлено формулой (IA) или (IB):

[0080]



(IA)

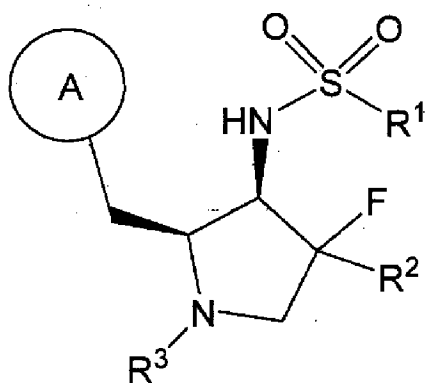


(IB)

[0081]

где каждый символ такой, как определен выше,
более предпочтительно, представлено формулой (IA):

[0082]



(IA)

[0083]

где каждый символ такой, как определен выше.

[0084]

Предпочтительные примеры соединения (I) включают следующие соединения. Эти соединения, предпочтительно, представлены вышеуказанными формулами (IA) или (IB), более предпочтительно, представлены формулой (IA).

[0085]

[Соединение A]

Соединение (I), где

R^1 является

(1) необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой (например, метилом, этилом),
(2) необязательно замещенной моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппой (например, диметиламином), или

(3) необязательно замещенной C_{3-6} циклоалкильной группой (например, циклопропилом);

R^2 является

(1) атомом водорода,

(2) атомом фтора, или

(3) необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой (например, метилом);

R^3 является

- (1) необязательно замещенной C_{1-6} алкилкарбонильной группой (например, 2-метилпропаноилом, 2,2-диметилпропаноилом, бутаноилом, 2-метилбутаноилом),
- (2) необязательно замещенной C_{1-6} алкоксикарбонильной группой (например, этоксикарбонилем, трет-бутоксикарбонилем),
- (3) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группой (C_{3-10} циклоалкильная группа C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы необязательно является мостиковой (например, циклопропилкарбонилем, циклобутилкарбонилем, бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбонилем)),
- (4) необязательно замещенной 3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группой (предпочтительно, 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероциклилкарбонильной группой (например, оксетанилкарбонилем, тетрагидрофурилкарбонилем, азетидинилкарбонилем)),
- (5) необязательно замещенной моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группой (например, диметилкарбамоилом),
- (6) необязательно замещенной N- C_{1-6} алкил-N- C_{1-6} алкоксикарбамоильной группой (например, N-метил-N-метоксикарбамоилом), или
- (7) N- C_{1-6} алкил-N',N'-ди- C_{1-6} алкилгидразинкарбонильной группой (например, N-метил-N',N'-диметилгидразинкарбонилем); и

Кольцо A является

- (1) необязательно дополнительно замещенным бензольным кольцом, или
- (2) необязательно дополнительно замещенным 5- или 6-членным ароматическим гетероциклом (например, тиазолом, пиридином).

[0086]

[Соединение B]

Соединение (I), где

R^1 является

- (1) C_{1-6} алкильной группой (например, метилом, этилом),
- (2) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппой (например, диметиламино), или
- (3) C_{3-6} циклоалкильной группой (например, циклопропилом);

R^2 являются

- (1) атомом водорода,
- (2) атомом фтора, или
- (3) C_{1-6} алкильной группой (например, метилом);

R^3 является

- (1) C_{1-6} алкилкарбонильной группой (например, 2-метилпропаноилом, 2,2-диметилпропаноилом, бутаноилом, 2-метилбутаноилом) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из
 - (a) атома галогена (например, атома фтора),
 - (b) гидроксигруппы, и

(с) цианогруппы,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильной группой (например, этоксикарбонилем, трет-бутоксикарбонилем),

(3) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группой (C_{3-10} циклоалкильная группа C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы необязательно является мостиковой (например, циклопропилкарбонилем, циклобутилкарбонилем, бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбонилем)) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(а) атома галогена (например, атома фтора),

(b) гидроксигруппы,

(с) цианогруппы, и

(d) C_{1-6} алкильной группы (например, метила),

(4) 3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группой (предпочтительно, 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероциклилкарбонильной группой (например, оксетанилкарбонилем, тетрагидрофурилкарбонилем, азетидинилкарбонилем)) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(а) атома галогена (например, атома фтора),

(b) гидроксигруппы, и

(с) C_{1-6} алкильной группы (например, метила),

(5) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группой (например, диметилкарбамоилом),

(6) N- C_{1-6} алкил-N- C_{1-6} алкоксикарбамоильной группой (например, N-метил-N-метоксикарбамоилом), или

(7) N- C_{1-6} алкил-N',N'-ди- C_{1-6} алкилгидразинкарбонильной группой (например, N-метил-N',N'-диметилгидразинкарбонилем); и

Кольцо А является

(1) бензольным кольцом

дополнительно замещенным одним заместителем, выбранным из

(а) C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома),

(ii) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, метила, диформетила), и

(iii) необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы (например, метокси, диформетокси), и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группой (предпочтительно, 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группой (например, пиридилом, пиримидинилом, пиридазинилом, тиазолилом, оксазолилом)) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, этила) необязательно замещенной 1-3

заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора) и гидроксигруппы,

(ii) C_{1-6} алкоксигруппы (например, метокси),

(iii) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора), и

(iv) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы (например, этоксикарбонила), и

необязательно дополнительно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), или

(2) 5- или 6-членным ароматическим гетероциклом (например, тиазолом, пиридином) дополнительно замещенным одной C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

[0087]

[Соединение С]

Соединение (I) где

R^1 является

(1) C_{1-6} алкильной группой (например, метилом, этилом),

(2) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппой (например, диметиламино), или

(3) C_{3-6} циклоалкильной группой (например, циклопропилом);

R^2 является

(1) атомом водорода, или

(2) атомом фтора;

R^3 является

(1) C_{1-6} алкилкарбонильной группой (например, 2-метилпропаноилом, бутаноилом) необязательно замещенной 1-3 гидроксигруппами,

(2) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группой (C_{3-10} циклоалкильная группа C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы необязательно является мостиковой (например, циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбонил)) необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора), и

(b) гидроксигруппы,

(3) 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероциклической карбонильной группой (например, оксетанилкарбонил, тетрагидрофурилкарбонил, азетидинилкарбонил), или

(4) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группой (например, диметилкарбамоилом); и

Кольцо А является бензольным кольцом

дополнительно замещенным одной C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора), и

(ii) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, метила, диформетила), и

необязательно дополнительно замещенным 1-3 атомами галогена (например, атомом

фтора).

[0088]

[Соединение D]

Соединение (I), где

R^1 является

(1) C_{1-6} алкильной группой (например, метилом, этилом), или

(2) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппой (например, диметиламино);

R^2 является

(1) атомом водорода, или

(2) атомом фтора;

R^3 является

(1) C_{1-6} алкилкарбонильной группой (например, 2-метилпропаноилом) необязательно замещенной 1-3 гидроксигруппами,

(2) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группой (C_{3-10} циклоалкильная группа C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы необязательно является мостиковой (например, циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбонил)), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора), и

(b) гидроксигруппы,

(3) 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероциклкарбонильной группой (например, оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил), или

(4) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группой (например, диметилкарбамоилом); и

Кольцо A является бензольным кольцом

дополнительно замещенным одной C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), и

необязательно дополнительно замещенным 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

[0089]

[Соединение E]

Соединение (I), где

R^1 является

(1) C_{1-6} алкильной группой (например, этилом), или

(2) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппой (например, диметиламино);

R^2 является

(1) атомом водорода, или

(2) атомом фтора;

R^3 является

(1) C_{1-6} алкилкарбонильной группой (например, 2-метилпропаноилом), необязательно замещенной 1-3 гидроксигруппами,

(2) 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероциклической карбонильной группой (например, оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил), или

(3) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группой (например, диметилкарбамоилом); и

Кольцо А является бензольным кольцом

дополнительно замещенным одной C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), и

необязательно дополнительно замещенным 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

[0090]

Конкретные примеры соединения (I) включают соединения из указанных ниже примеров 1-616.

Более конкретно, соединением (I) предпочтительно является

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид или его соль (Пример 1);

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид или его соль (Пример 2);

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль (Пример 3);

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид или его соль (Пример 5);

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль (Пример 56);

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль (Пример 66);

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль (Пример 67);

N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид или его соль (Пример 87);

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид или его соль (Пример 91);

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид или его соль (Пример 94);

N-{(2S,3R)-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль (Пример 144);

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль (Пример 146);

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид или его соль (Пример 225);

N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль (Пример 236);

N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид или его соль (Пример 302);

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль (Пример 375);

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль (Пример 380);

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид или его соль (Пример 433);

N'-(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид или его соль (Пример 443);

N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль (Пример 450);

N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль (Пример 451);

(2S,3R,4S)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамида или его соль (Пример 459);

N'-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид или его соль (Пример 462);

N'-(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид или его соль (Пример 463); или

N'-(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбонил]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид или его соль (Пример 542).

Соединение (I) особенно предпочтительно является

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид или его соль (Пример 1);

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль (Пример 3);

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид или его соль (Пример 94);

N'-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид или его соль (Пример 443);

N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль (Пример 451);

(2S,3R,4S)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид или его соль (Пример 459);

N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид или его соль (Пример 463); или

N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбонил]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид или его соль (Пример 542).

[0091]

В качестве соли соединения, представленного формулой (I), предпочтительна фармакологически приемлемая соль, и примеры такой соли включают соль с неорганическим основанием, соль с органическим основанием, соль с неорганической кислотой, соль с органической кислотой, соль с основной или кислотной аминокислотой и подобные.

Предпочтительные примеры соли с неорганическим основанием включают соли щелочных металлов, такие как соль натрия, соль калия и подобные, соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция, соль магния и подобные, соль алюминия, соль аммония и подобные.

Предпочтительные примеры соли с органическим основанием включают соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пикколином, этаноламином, диэтанололамином, триэтанололамином, трометамин[трис(гидроксиметил)метиламином], трет-бутиламином, циклогексиламином, бензиламином, дициклогексиламином, N, N-дибензилэтилендиамином и подобные.

Предпочтительные примеры соли с неорганической кислотой включают соли с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и подобными.

Предпочтительные примеры соли с органической кислотой включают соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и подобными.

Предпочтительные примеры соли с основной аминокислотой включают соли с аргинином, лизином, орнитином и подобные.

Предпочтительные примеры соли с кислой аминокислотой включают соли с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и подобными.

[0092]

Ниже поясняется способ получения соединения по настоящему изобретению.

[0093]

Каждое из исходного соединения и используемого реагента, а также соединения, полученного на каждой стадии в следующем способе получения, могут быть в форме соли, и примеры такой соли включают соли, подобные солям соединения, представленного формулой (I), и подобным.

[0094]

Когда соединение, полученное на каждой стадии, имеет свободную форму, его можно превратить в целевую соль в соответствии с известным способом. Когда соединение, полученное на каждой стадии, является солью, его можно превратить в целевую свободную форму или другую соль в соответствии с известным способом.

[0095]

Соединение, полученное на каждой стадии, можно использовать непосредственно как реакционную смесь или как неочищенный продукт для следующей реакции. Альтернативно, соединение, полученное на каждой стадии, может быть выделено и очищено из реакционной смеси в соответствии с известным способом, например, разделение означает концентрацию, кристаллизацию, перекристаллизацию, дистилляцию, экстракцию растворителем, фракционную дистилляцию, колоночную хроматографию и подобные.

[0096]

Если исходное соединение и реагент, используемые на каждой стадии, коммерчески доступны, коммерчески доступный продукт также можно использовать напрямую.

[0097]

В реакции на каждой стадии, хотя время реакции варьируется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, оно обычно составляет 1 мин - 48 часов, предпочтительно, 10 минут - 8 часов, если не указано иное.

[0098]

В реакции на каждой стадии, хотя температура реакции варьируется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, она обычно составляет -78°C - 300°C , предпочтительно, -78°C - 150°C , если не указано иное.

[0099]

В реакции на каждой стадии, хотя давление варьируется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, оно обычно составляет 1 атм - 20 атм, предпочтительно 1 атм - 3 атм, если не указано иное.

[00100]

Микроволновый синтезатор, такой как Initiator производства Biotage, и подобные, может использоваться для реакции на каждой стадии. Хотя температура реакции варьируется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, она обычно составляет от комнатной температуры до 300°C , предпочтительно, 50°C - 250°C , если не указано иное. Хотя время реакции варьируется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, оно обычно составляет 1 мин - 48 ч, предпочтительно, 1 мин - 8 ч,

если не указано иное.

[00101]

В реакции на каждой стадии реагент используется в количестве 0,5 эквивалента - 20 эквивалентов, предпочтительно, 0,8 эквивалента - 5 эквивалентов, относительно субстрата, если не указано иное. Если реагент используется в качестве катализатора, реагент используется в количестве 0,001 эквивалента - 1 эквивалент, предпочтительно 0,01 эквивалента - 0,2 эквивалента, относительно субстрата. Если реагент используется в качестве реакционного растворителя, реагент используется в количестве растворителя.

[00102]

Если не указано иное, реакцию на каждой стадии проводят без растворителя или путем растворения или суспендирования исходного соединения в подходящем растворителе. Примеры растворителя включают те, которые описаны в примерах, и следующие растворители.

спирты: метанол, этанол, трет-бутиловый спирт, 2-метоксиэтанол и подобные;

простые эфиры: диэтиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и подобные;

ароматические углеводороды: хлорбензол, толуол, ксилол и подобные;

насыщенные углеводороды: циклогексан, гексан и подобные;

амиды: N, N-диметилформамид, N-метилпирролидон и подобные;

галогенированные углеводороды: дихлорметан, тетрахлорметан и подобные;

нитрилы: ацетонитрил и подобные;

сульфоксиды: диметилсульфоксид и подобные;

ароматические органические основания: пиридин и подобные;

ангидриды: уксусный ангидрид и подобные;

органические кислоты: муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и подобные;

неорганические кислоты: хлористоводородная кислота, серная кислота и подобные;

сложные эфиры: этилацетат и подобные;

кетоны: ацетон, метилэтилкетон и подобные;

вода.

Вышеупомянутый растворитель может применяться в смеси двух или более его видов в соответствующем соотношении.

[00103]

Если для реакции на каждой стадии используется основание, его примеры включают те, которые описаны в примерах, и следующие основания.

неорганические основания: гидроксид натрия, гидроксид магния, карбонат натрия, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия и подобные;

органические основания: триэтиламин, диэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, N, N-диметиланилин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, имидазол, пиперидин и подобные;

алкоксиды металла: этоксид натрия, трет-бутоксид калия и подобные;
 гидриды щелочных металлов: гидрид натрия и подобные;
 амиды металла: амид натрия, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития и подобные;
 органический литий: н-бутиллитий и подобные.

[00104]

Если кислоту или кислотный катализатор используют для реакции на каждой стадии, их примеры включают такие, которые описаны в примерах, и следующие кислоты и кислотные катализаторы.

неорганические кислоты: хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и подобные;

органические кислоты: уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, 10-камфорсульфоновая кислота и подобные;

кислоты Льюиса: комплекс трифторида бора и диэтилового эфира, йодид цинка, безводный хлорид алюминия, безводный хлорид цинка, безводный хлорид железа и подобные.

[00105]

Если не указано иное, реакцию на каждой стадии проводят согласно известному способу, например, способу, описанному в Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol.13-19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol.14-15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 -Vol.14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (в переводе Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 или подобных, или способу, описанному в примерах.

[00106]

На каждой стадии, реакцию защиты и снятия защиты функциональной группы проводят согласно известным способам, например, способу, описанному в «Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed», Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); «Protecting Groups 3rd Ed.» Thieme, 2004 (P.J. Kocienski) или подобным, или способу, описанному в примерах.

Примеры защитной группы для гидроксигруппы спирта и подобных и фенольных гидроксигрупп включают защитные группы на основе простого эфира, такие как метоксиметилловый эфир, бензиловый эфир, трет-бутилдиметилсилиловый эфир, тетрагидропираниловый эфир и подобные; защитные группы на основе сложного эфира карбоновой кислоты, такие как сложный эфир ацетата и подобные; защитные группы на основе сложного эфира сульфоновой кислоты, такие как сложный эфир метансульфоновой

кислоты и подобные; защитные группы на основе сложного эфира карбоната, такие как трет-бутилкарбонат и подобные, и подобные.

Примеры защитной группы для карбонильной группы альдегида включают защитные группы на основе ацеталя, такие как диметилацеталь и подобные; защитные группы на основе циклического ацеталя, такие как 1,3-диоксан и подобные, и подобные.

Примеры защитной группы для карбонильной группы кетона включают защитные группы на основе кеталя, такие как диметилкеталь и подобные; защитные группы на основе циклического кеталя, такие как 1,3-диоксан и подобные; защитные группы на основе оксима, такие как О-метилоксим и подобные; защитные группы на основе гидразона, такие как N, N-диметилгидразон и подобные, и подобные.

Примеры защитной группы для карбоксильной группы включают защитные группы на основе сложного эфира, такие как метиловый эфир и подобные; защитные группы на основе амида, такие как N, N-диметиламид и подобные, и подобные.

Примеры защитной группы для тиола включают защитные группы на основе простого эфира, такие как бензилтиоэфир и подобные; защитные группы на основе сложного эфира, такие как эфир тиоацетата, тиокарбонат, тиокарбамат и подобные, и подобные.

Примеры защитной группы для аминогруппы и ароматического гетероцикла, такого как имидазол, пиррол, индол и подобные включают защитные группы на основе карбамата, такие как бензилкарбамат и подобные; защитные группы амидного типа, такие как ацетамид и подобные; защитные группы на основе алкиламина, такие как N-трифенилметиламин и подобные; защитные группы на основе сульфонида, такие как метансульфонида и подобные, и подобные.

Защитные группы могут быть удалены известным способом, например, с использованием кислоты, основания, ультрафиолетовых лучей, гидразина, фенилгидразина, N-метилдиоккарбамата натрия, фторида тетрабутиламмония, ацетата палладия, триалкилсилилгалогенида (например, триметилсилилйодида, триметилсилилбромид) и подобных, способа восстановления, и подобных.

[00107]

Когда реакцию восстановления проводят на каждой стадии, примеры используемых восстанавливающих агентов включают гидриды металлов, такие как алюмогидрид лития, триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, гидрид диизобутилалюминий (DIBAL-H), боргидрид натрия, триацетоксиборгидрид тетраметиламмония и подобные; бораны, такие как комплекс борана с тетрагидрофураном и подобные; никель Ренея; кобальт Ренея; водород; муравьиную кислоту; триэтилсилан и подобные. Если двойная связь или тройная связь углерод-углерод восстанавливается, можно использовать способ с использованием катализатора, такого как палладий на угле, катализатор Линдлара и подобные.

[00108]

Когда реакцию окисления проводят на каждой стадии, примеры используемого

окисляющего агента включают перекиси, такие как м-хлорпербензойная кислота (мХПБК), перекись водорода, трет-бутилгидропероксид и подобные; перхлораты, такие как перхлорат тетрабутиламмония и подобные; хлораты, такие как хлорат натрия и подобные; хлориты, такие как хлорит натрия и подобные; периодаты, такие как периодат натрия и подобные; реагенты гипервалентного йода, такие как йодосилбензол и подобные; реагенты, содержащие марганец, такие как диоксид марганца, перманганат калия и подобные; свинцы, такие как тетраацетат свинца и подобные; реагенты, содержащие хром, такие как хлорхромат пиридиния (ХХП), дихромат пиридиния (ДХП), реагент Джонса и подобные; соединения галогена, такие как N-бромсукцинимид (NBS) и подобные; кислород; озон; комплекс триоксид серы-пиридин; четырехокись осмия; диоксид селена; 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) и подобные.

[00109]

Когда реакцию радикальной циклизации проводят на каждой стадии, примеры применяемого радикального инициатора включают азосоединения, такие как азобисизобутиронитрил (АИБН) и подобные; водорастворимые радикальные инициаторы, такие как 4-4'-азобис-4-цианопентановая кислота (АЦПК) и подобные; триэтилбор в присутствии воздуха или кислорода; перекись бензоила и подобные. Примеры используемых радикальных реагентов включают трибутилстанный, триэтилметилсилилсилан, 1,1,2,2-тетрафенилдисилан, дифенилсилан, йодид самария и подобные.

[00110]

Когда реакцию Виттига проводят на каждой стадии, примеры используемого реагента Виттига включают алкилиденфосфораны и подобные. Алкилиденфосфораны могут быть получены в соответствии с известными способами, например, взаимодействием соли фосфония с сильным основанием.

[00111]

Когда на каждой стадии проводят реакцию Хорнера-Эммонса, примеры используемых реагентов включают фосфоноацетаты, такие как метил диметилфосфоноацетат, этил диэтилфосфоноацетат и подобные; и основания, такие как гидриды щелочных металлов, органический литий и подобные.

[00112]

Когда реакцию Фриделя-Крафтса проводят на каждой стадии, в качестве реагента используют комбинацию кислоты Льюиса и хлорангидрида или комбинацию кислоты Льюиса и алкилирующего агента (например, галогенида алкила, спирта, олефина и т. д.). Альтернативно, вместо кислоты Льюиса можно использовать органическую кислоту или неорганическую кислоту, и вместо хлорангидрида кислоты также можно использовать ангидрид, такой как уксусный ангидрид и подобные.

[00113]

Когда на каждой стадии проводят реакцию ароматического нуклеофильного замещения, в качестве реагента используют нуклеофил (например, амин, имидазол и т. д.)

и основание (например, органическое основание и т. д.).

[00114]

Когда реакцию нуклеофильного присоединения с помощью карбоаниона, реакцию нуклеофильного 1,4-присоединения (реакцию присоединения Михаэля) с помощью карбоаниона или реакцию нуклеофильного замещения карбоанионом осуществляют на каждой стадии, примеры оснований, применяемых для образования карбоаниона, включают органический литий, алкоксиды металлов, неорганические основания, органические основания и подобные.

[00115]

Если реакцию Гриньяра проводят на каждой стадии, примеры используемого реагента Гриньяра включают галогениды арилмагния, такие как бромид фенилмагния и подобные; и галогениды алкилмагния, такие как бромид метилмагния и подобные. Реагент Гриньяра может быть приготовлен в соответствии с известным способом, например, взаимодействием алкилгалогенида или арилгалогенида с металлическим магнием в простом эфире или тетрагидрофуране в качестве растворителя.

[00116]

Если реакцию конденсации Кневенагеля проводят на каждой стадии, в качестве реагента используют соединение, имеющее активированную метиленовую группу с двумя электроноакцепторными группами (например, малоновую кислоту, диэтилмалонат, малононитрил и т. д.) и основание (например, органическое основание, алкоксид металла, неорганическое основание).

[00117]

Если реакцию Вилсмейера-Хаака проводят на каждой стадии, в качестве реагента используют фосфорилхлорид и производное амида (например, N, N-диметилформамид и т. д.).

[00118]

Если реакцию азидирования спирта, алкилгалогенида или сульфоната проводят на каждой стадии, примеры применяемого агента включают дифенилфосфорилазид (ДФФА), триметилсилилазид, азид натрия и подобные. Например, для реакции азидирования спирта применяют способ с применением дифенилфосфорилазида и 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ена (DBU), способ с применением триметилсилилазида и кислоты Льюиса, и подобных.

[00119]

Если реакцию восстановительного аминирования проводят на каждой стадии, примеры используемого восстанавливающего агента включают триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, водород, муравьиную кислоту и подобные. Если субстратом является соединение амина, примеры используемого соединения карбонила включают параформальдегид, альдегиды, такие как ацетальдегид и подобные, и кетоны, такие как циклогексанон и подобные. Если субстратом является соединение карбонила, примеры применяемого амина включают аммиак, первичные амины, такие как метиламин и подобные; вторичные амины, такие как диметиламин и подобные, и подобные.

[00120]

Если реакцию Мицунобу проводят на каждой стадии, в качестве реагента используют азодикарбоксилат (например, диэтилазодикарбоксилат (ДЭАД), диизопропилазодикарбоксилат (ДИАД) и т.д.) и трифенилфосфин.

[00121]

Если реакцию эстерификации, реакцию амидирования или реакцию образования мочевины проводят на каждой стадии, примеры применяемого реагента включают ацилгалогениды, такие как хлорангидриды, бромангидриды и подобные; активированные карбоновые кислоты, такие как ангидриды кислоты, активированные сложные эфиры, сульфаты и подобные. Примеры активирующего агента карбоновой кислоты включают карбодиимидные конденсирующие агенты, такие как гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (WSCD) и подобные; триазиновые конденсирующие агенты, такие как н-гидрат хлорида 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина (DMT-MM) и подобные; карбонатные конденсирующие агенты, такие как 1,1-карбонилдиимдазол (CDI) и подобные; дифенилфосфорилазид (ДФФА); соль бензотриазол-1-илокситрисдиметиламинофосфония (BOP реагент); йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реагент Мукаяма); тионилхлорид; галоформилаты низшего алкила, такие как этилхлорформилат и подобные; гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилурония (ГАТУ); серную кислоту; их комбинации и подобные. Если применяют карбодиимидный конденсирующий агент, добавка, такая как 1-гидроксibenзотриазол (ГОбт), N-гидроксисукцинимид (HOSu), диметиламинопиридин (ДМАП) и подобные могут быть добавлены к реакционной системе.

[00122]

Если реакцию сочетания проводят на каждой стадии, примеры применяемых металлических катализаторов включают соединения палладия, такие как ацетат палладия(II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), дихлорбис(триэтилфосфин)палладий(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) и подобные; соединения никеля, такие как тетраakis(трифенилфосфин)никель(0) и подобные; соединения родия, такие как трис(трифенилфосфин)родий(III) хлорид и подобные; соединения кобальта; соединения меди, такие как оксид меди, йодид меди(I) и подобные; соединения платины и подобные. Кроме того, основание может быть добавлено в реакционную систему, и их примеры включают неорганические основания и подобные.

[00123]

Если реакцию тиокарбонилирования проводят на каждой стадии, пентасульфид фосфора обычно применяют в качестве агента тиокарбонилирования. Альтернативно, реагент, имеющий 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидную структуру (например, 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (реагент Ловессона) и т.д.) также может применяться вместо пентасульфида фосфора.

[00124]

Если реакцию Воля-Зиглера проводят на каждой стадии, примеры применяемого галогенирующего агента включают N-йодсукцинимид, N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), бром, сульфурилхлорид и подобные. Кроме того, реакция может быть усилена добавлением радикального инициатора, такого как тепло, свет, перекись бензоила, азобисизобутиронитрил и подобные в реакционную систему.

[00125]

Если реакцию галогенирования гидроксигруппы проводят на каждой стадии, примеры применяемого галогенирующего агента включают галогенводородные кислоты и галогениды кислоты неорганических кислот, в частности, хлористоводородную кислоту, тионилхлорид, оксихлорид фосфора и подобные для хлорирования, 48% бромистоводородную кислоту и подобные для бромирования. Кроме того, может применяться способ получения алкилгалогенида взаимодействием спирта с трифенилфосфином и тетрахлорметаном или тетрабромидом углерода или подобные. Альтернативно, также может применяться способ получения алкилгалогенида в две стадии, содержащие превращение спирта в соответствующий сульфонат с последующим взаимодействием сульфоната с бромидом лития, хлоридом лития или йодидом натрия.

[00126]

Если реакцию Арбузова проводят на каждой стадии, примеры применяемого реагента включают алкилгалогениды, такие как этилбромацетат и подобные; и фосфиты, такие как триэтилфосфит, три(изопропил)фосфит и подобные.

[00127]

Если реакцию эстерификации сульфоната проводят на каждой стадии, примеры применяемого сульфонизирующего агента включают метансульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид, метансульфоновый ангидрид, п-толуолсульфоновый ангидрид и подобные.

[00128]

Если реакцию гидролиза проводят на каждой стадии, кислоту или основание применяют в качестве реагента. Для реакции кислого гидролиза трет-бутилового эфира, муравьиная кислота, триэтилсилан и подобные могут быть добавлены восстановительного улавливания катиона трет-бутила, который является побочным продуктом.

[00129]

Если реакцию дегидратации проводят на каждой стадии, примеры применяемого дегидратирующего агента включают серную кислоту, пентаоксид дифосфора, оксихлорид фосфора, N, N'-дициклогексилкарбодиимид, оксид алюминия, полифосфорную кислоту и подобные.

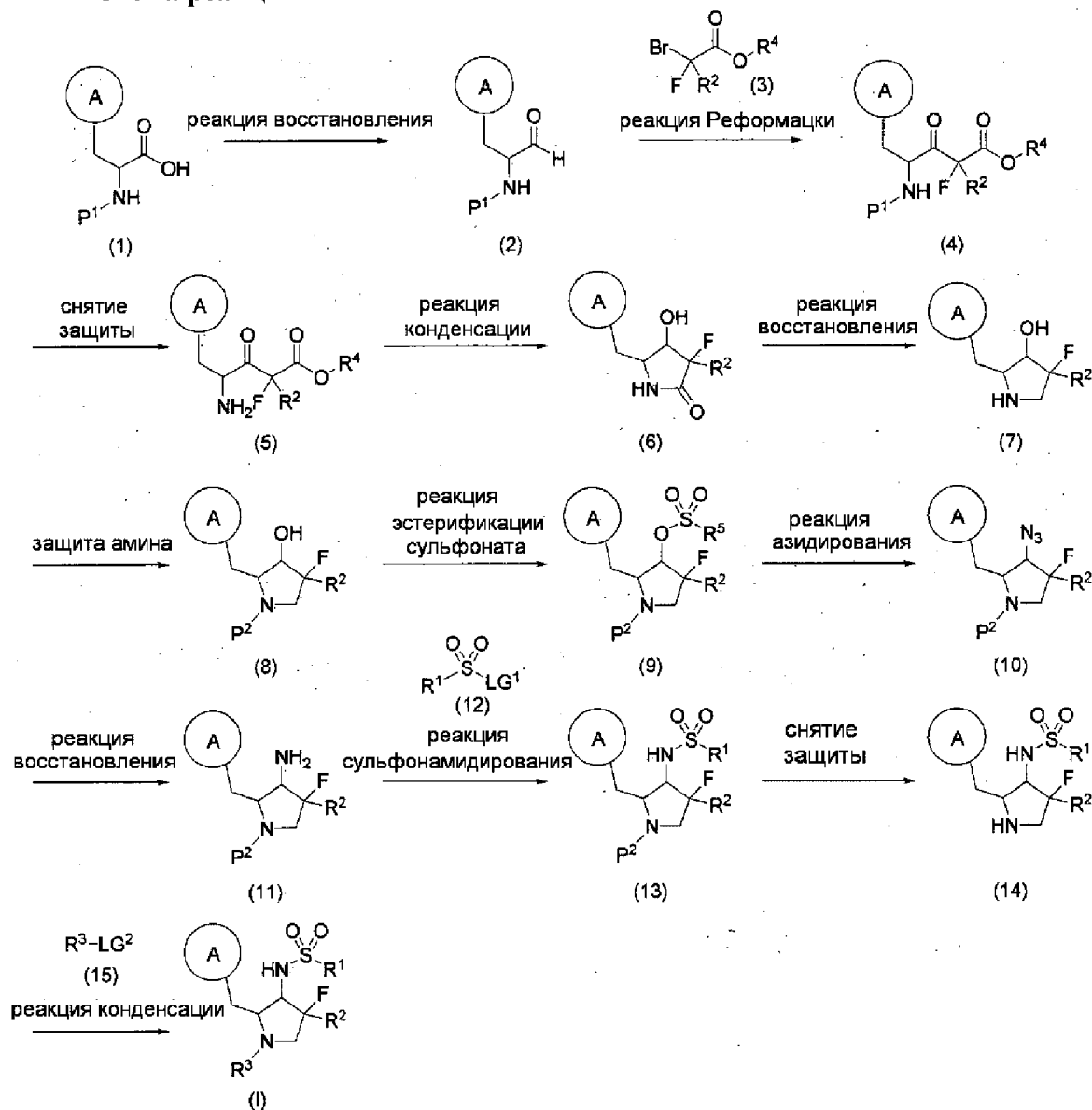
[00130]

Соединение (I) может быть получено из соединения (1) способом, показанным на следующей реакционной схеме 1. В реакционной схеме, LG¹ и LG² каждый независимо являются уходящей группой, R⁴ и R⁵ каждый независимо является необязательно

замещенной C_{1-6} алкильной группой или необязательно замещенной C_{6-14} арильной группой, P^1 и P^2 каждый независимо являются защитной группой, и другие символы такие, как определены выше.

[00131]

Схема реакции 1



[00132]

Примеры «уходящей группы», представленной LG^1 или LG^2 , включают атомы галогена, необязательно, галогенированные C_{1-6} алкилсульфонилокси группы (например, метансульфонилокси, этансульфонилокси, трифторметансульфонилокси) и C_{6-14} арилсульфонилокси группы, необязательно замещенные C_{1-6} алкильной группой(ами) (например, бензолсульфонилокси, толуолсульфонилокси) и подобные.

[00133]

Примеры заместителя «необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группы» и «необязательно замещенной C_{6-14} арильной группы», представленной R^4 или R^5 включают заместители, выбранные из Группы заместителей А. Количество заместителей составляет

предпочтительно, 1-3. Если количество заместителей составляет 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[00134]

Примеры «защитной группой», представленной R^1 или R^2 , включают такие, которые указаны в вышеупомянутой «защитной группе для аминогруппы и ароматического гетероцикла, такого как имидазол, пиррол, индол и подобные».

[00135]

Соединение (1) может быть коммерчески доступно или может быть получено известным способом или аналогичным способом.

[00136]

Соединение (4) может быть получено, подвергая соединение (2) реакции Реформацки с соединением (3) в присутствии металла. Примеры применяемого металла включают цинк, йодид самария, индий и подобные. Соединение (3) может быть коммерчески доступно или может быть получено известным способом или аналогичным способом.

[00137]

Соединение (6) может быть получено реакцией конденсации соединения (5) в присутствии основания. Примеры применяемого основания включают неорганические основания, органические основания, гидриды щелочных металлов и подобные.

[00138]

Соединение (9) может быть получено реакцией сульфонатной эстерификации соединения (8). Примеры применяемого сульфонирующего агента включают метансульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид, метансульфоновый ангидрид, п-толуолсульфоновый ангидрид, трифторметансульфоновый ангидрид и подобные.

[00139]

Соединение (10) может быть получено реакцией азидирования соединения (9). Примеры применяемого азидирующего агента включают азид тетра-н-бутиламмония, триметилсилилазид, азид натрия и подобные.

[00140]

Соединение (13) может быть получено реакцией сульфонамидирования соединения (11) с соединением (12). Примеры применяемого соединения (12) включают сульфонилхлориды, сульфоамидхлориды и подобные. Соединение (12) может быть коммерчески доступно или может быть получено известным способом или аналогичным способом.

[00141]

Соединение (I) может быть получено реакцией конденсации соединения (14) с соединением (15). Примеры применяемого соединения (15) включают ацилгалогениды, такие как хлорангидриды, бромангидриды, алкил хлорформиаты, карбамоилхлориды и подобные; и активированные карбоновые кислоты, такие как ангидриды кислоты, активированные сложные эфиры, сульфаты и подобные. Примеры активирующего агента

карбоновой кислоты включают карбодиимидные конденсирующие агенты, такие как гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSCD) и подобные; триазиновые конденсирующие агенты, такие как хлорид-н-гидрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина (DMT-MM) и подобные; конденсирующие агенты на основе сложного эфира карбоната, такие как 1,1-карбониллиимидазол (КДИ) и подобные; дифенилфосфорилазид (ДФФА); соль бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфония (ВОР реагент); йодид 2-хлор-1-метил-пиридиния (реагент Мукаяма); тионилхлорид; галоформиаты низшего алкила, такие как хлорэтилформиат и подобные; гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетарметилурония (ГАТУ); серная кислота; их комбинации и подобные. Кроме того, основание может быть добавлено в реакционную систему. Примеры основания включают неорганические основания, органические основания и подобные. Если применяют карбодиимидный конденсирующий агент, добавка, такая как 1-гидроксibenзотриазол (ГОбт), N-гидроксисукцинимид (HOSu), диметиламинопиридин (ДМАП) и подобные, может быть также добавлена в реакционную систему.

[00142]

В полученном таким образом соединении (I), внутримолекулярная функциональная группа также может быть превращена в целевую функциональную группу комбинацией известных химических реакций. Примеры химической реакции включают реакцию окисления, реакцию восстановления, реакцию алкилирования, реакцию ацилирования, реакцию получения мочевины, реакцию гидролиза, реакцию аминирования, реакцию эстерификации, реакцию сочетания арила, реакцию снятия защиты и подобные.

[00143]

В вышеуказанном способе получения, если исходное соединение имеет аминогруппу, карбоксильную группу, гидроксигруппу, карбонильную группу или меркаптогруппу в качестве заместителя, защитная группа, обычно применяемая в пептидной химии, может быть введена в эти группы, и целевое соединение может быть получено удалением защитной группы, при необходимости, после реакции.

[00144]

Соединение (I), полученное вышеуказанным способом получения, может быть выделено и очищено известными методами, такими как экстракция растворителем, жидкое превращение, фазовый перенос, кристаллизация, перекристаллизация, хроматография и подобные.

Если соединение (I) содержит оптический изомер, стереоизомер, региоизомер и ротамер, эти соединения также включены в соединение (I), и каждый из них может быть получен в виде отдельного продукта известными методами синтеза или разделения. Например, если оптический изомер существует в соединении (I), оптический изомер, отделенный от соединения, также включается в соединение (I).

В настоящем документе, оптический изомер может быть получен известным способом.

Соединение (I) может быть кристаллом.

Кристалл соединения (I) (далее иногда сокращенный как кристалл по настоящему изобретению) может быть получен кристаллизацией соединения (I), с применением известного способа кристаллизации.

[00145]

В настоящем описании температура плавления означает температуру плавления, измеренную, например, с помощью прибора для определения микро температуры плавления (Yanako, MP-500D или Buchi, B-545), прибора ДСК (анализ дифференциальной сканирующей калориметрией) (METTLER TOLEDO, DSC1) и подобных.

В общем, температура плавления иногда варьируется в зависимости от измеряющего устройства, условий измерения и подобных. Кристаллом в настоящем описании может быть кристалл, показывающий температуру плавления отличную от значений, описанных в настоящем описании, пока разница находится в пределах общей ошибки.

Кристалл по настоящему изобретению имеет превосходные физико-химические свойства (например, температуру плавления, растворимость, стабильность) и биологические свойства (например, фармакокинетику (абсорбируемость, распределение, метаболизм, выведение) и крайне полезен в качестве лекарственного средства.

[00146]

Соединение (I) может применяться в качестве пролекарства. Пролекарство соединения (I) означает соединение, которое превращается в соединение (I) по настоящему изобретению под воздействием фермента, желудочного сока и т.д. в физиологических условиях в живом теле, то есть соединение, которое превращается в соединение (I) по настоящему изобретению при окислении, восстановлении, гидролизе и т.д. в соответствии с ферментом; соединение, которое превращается в соединение (I) по настоящему изобретению гидролизом и т.д. под воздействием желудочного сока и т.д.

Пролекарством соединения (I) может быть соединение, полученное ацилированием, алкилированием или фосфорилированием соединения (I) (например, соединения, полученного эйкозаноилированием, аланилированием, пентиламинокарбонилированием, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метоксикарбонилированием, тетрагидрофуранилированием, пирролидинилметилением, пивалоилоксиметилением и трет-бутилированием и т.д. аминогруппы в соединении (I));

соединение, полученное ацилированием, алкилированием, фосфорилированием или борированием гидроксигруппы в соединении (I) (например, соединение, полученное ацетилением, пальмитоилированием, пропаноилированием, пивалоилированием, сукцинированием, фумарилированием, аланилированием, диметиламинометилкарбонилированием и т.д. гидроксигруппы в соединении (I));

соединение, полученное эстерификацией или амидированием карбоксильной группы в соединении (I) (например, соединение, полученное этильной эстерификацией, фенильной эстерификацией, карбоксиметильной эстерификацией,

диметиламинометильной эстерификацией, пивалоилоксиметильной эстерификацией, этоксикарбонилоксиэтильной эстерификацией, фталидильной эстерификацией, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильной эстерификацией, циклогексилоксикарбонилэтильной эстерификацией и метиламидированием и т.д. карбоксильной группы в соединении (I) и подобные. Любые из этих соединений могут быть получены из соединения (I) известным способом.

[00147]

Пролекарством для соединения (I) также может быть такое, которое превращается в соединение (I) в физиологических условиях, такое, как описано в *IYAKUHIN no KAIHATSU* (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

В настоящем описании, пролекарство может образовывать соль, и в качестве такой соли может быть упомянута такая, которая является типовой солью соединения, представленного вышеупомянутой формулой (I).

Соединение (I) может быть мечено изотопом (например, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) и подобные.

Соединение (I), меченное или замещенное изотопом, может применяться, например, в качестве метки, применяемой для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (ПЭТ метки) и полезно в области медицинской диагностики и подобных.

Кроме того, соединение (I) может быть гидратом или не гидратом или не сольватом (например, ангидридом) или сольватом (например, гидратом).

Соединение (I) также охватывает форму превращения дейтерия, ^1H превращается в $^2\text{H(D)}$.

Кроме того, соединение (I) может быть фармацевтически приемлемым сокристаллом или солью сокристалла. Сокристалл или соль сокристалла означает кристаллическое вещество, состоящее из двух или нескольких определенных твердых веществ при комнатной температуре, каждое из которых имеет разные физические свойства (например, структуру, температуру плавления, тепло плавления, гигроскопичность, растворимость и стабильность). Сокристалл или соль сокристалла может быть получен известным способом сокристаллизации.

[00148]

Соединение (I) или его пролекарство (далее иногда сокращенное как соединение по настоящему изобретению) может применяться как есть или в форме фармацевтической композиции (также названной лекарственным средством) смешиванием с фармакологически приемлемым носителем и т.д. у млекопитающих (например, человека, мыши, крысы, кролика, собаки, крупного рогатого скота, лошади, свиньи, обезьяны) в качестве агента для профилактики или лечения разных заболеваний, указанных ниже.

В качестве фармакологически приемлемых носителей могут применяться разные органические или неорганические носители, обычно применяемые в качестве материалов для препаратов. Они включают эксципиент, смазывающий агент, связующий агент и

разрыхлитель для твердого препарата; или растворитель, солюбилизующий агент, суспендирующий агент, изотонический агент, буфер и смягчающий агент для жидких препаратов; и подобные; и добавки для препаратов, такие как консервант, антиоксидант, краситель, подсластитель и подобные, могут быть добавлены при необходимости.

[00149]

Предпочтительные примеры эксципиента включают лактозу, сахарозу, D-маннит, D-сорбит, крахмал, желатинизированный крахмал, декстрин, кристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, аравийскую камедь, пуллулан, легкую безводную кремниевую кислоту, синтетический силикат алюминия и алюминиометасиликат магния.

Предпочтительные примеры смазывающего агента включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк и коллоидную двуокись кремния.

Предпочтительные примеры связующего агента включают желатинизированный крахмал, сахарозу, желатин, аравийскую камедь, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, кристаллическую целлюлозу, сахарозу, D-маннит, трегалозу, декстрин, пуллулан, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон.

Предпочтительные примеры разрыхлителя включают лактозу, сахарозу, крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, натрия карбоксиметил крахмал, легкую безводную кремниевую кислоту и низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу.

Предпочтительные примеры растворителя включают воду для инъекций, физиологический раствор, раствор Рингера, спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, конопляное масло, кукурузное масло, оливковое масло и хлопковое масло.

Предпочтительные примеры солюбилизующего агента включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, трегалозу, бензил бензоат, этанол, трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия и ацетат натрия.

Предпочтительные примеры суспендирующего агента включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионат, лецитин, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, глицерин моностеарат и подобные; гидрофильные полимеры, такие как поли(виниловый спирт), поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксизтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и подобные, полисорбаты; и полиоксиэтилен гидрированное касторовое масло.

Предпочтительные примеры изотонического агента включают хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит и глюкозу.

Предпочтительные примеры буфера включают фосфатный, ацетатный, карбонатный, цитратный буферы и т.д.

Предпочтительные примеры смягчающего агента включают бензиловый спирт.

Предпочтительные примеры консерванта включают сложные эфиры п-оксибензоата, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенэтиловый спирт, дегидроуксусную кислоту и сорбиновую кислоту.

Предпочтительные примеры антиоксиданта включают соли сульфита и соли аскорбата.

Предпочтительные примеры красителя включают водные пищевые смоляные красители (например, пищевые красители, такие как Пищевой краситель красный №№ 2 и 3, Пищевой краситель желтый №№ 4 и 5, Пищевой краситель синий №№ 1 и 2 и подобные пищевые красители), нерастворимые в воде протравные красители (например, соль алюминия вышеуказанных водных пищевых смоляных красителей), природные красители (например, β -каротин, хлорофилл, красный оксид железа) и подобные.

Предпочтительные примеры подсластителей включают сахарин натрия, глицирризинат дикалия, аспартам и стевию.

[00150]

Примеры дозированных форм вышеуказанных фармацевтических композиций включают пероральные препараты, такие как таблетка (включая покрытую сахаром таблетку, покрытую пленкой таблетку, подъязычную таблетку, рассасываемую таблетку, буккальную таблетку), капсулу (включая мягкую капсулу, микрокапсулу), пилюли, гранулу, порошок, пастилку, сироп, жидкость, эмульсию, суспензию, аэрозоль, пленки (например, пленки, распадающиеся в полости рта, пероральную прилипающую к слизистой пленку) и подобные; и парентеральные агенты, такие как инъекция (например, подкожная инъекция, внутривенная инъекция, внутримышечная инъекция, внутрибрюшинная инъекция, капельная инфузия), внешний препарат (например, препарат для трансдермальной абсорбции, мазь, лосьон, адгезивный препарат), суппозиторий (например, ректальный суппозиторий, вагинальные свечи), гранула, препарат для носа, препарат для легких (ингалянт), глазные капли и подобные. Соединение и лекарственное средство по настоящему изобретению можно соответственно безопасно вводить перорально или парентерально (например, интаректальным, внутривенным, внутриартериальным, внутримышечным, подкожным, внутриорганным, интраназальным, внутрикожным, инстилляционным, внутримозговым, интравагинальным, внутрибрюшинным, внутриопухолевым, проксимальным введением опухоли и введением к месту поражения).

Эти препараты могут быть препаратами для контроля высвобождения (например, микрокапсулы с замедленным высвобождением), такими как препараты с немедленным высвобождением, препараты с замедленным высвобождением и подобные.

[00151]

Фармацевтическая композиция может быть произведена в соответствии со способом, обычно используемым в области фармацевтических составов, например, способом, описанным в Japanese Pharmacopoeia, и подобным.

Хотя содержание соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции по настоящему изобретению варьируется в зависимости от дозированной

формы, доза соединения по настоящему изобретению и подобного составляет, например, примерно от 0,1 до 100% масс.

При производстве перорального препарата покрытие может быть нанесено, если необходимо, с целью маскировки вкуса, растворимости в кишечнике или устойчивости.

[00152]

Примеры основы покрытия, используемого для покрытия, включают основу сахарного покрытия, основу водорастворимого пленочного покрытия, основу энтеросолюбильного пленочного покрытия и основу пленочного покрытия с замедленным высвобождением.

В качестве основы сахарного покрытия используют сахарозу, и один или несколько видов, выбранных из талька, и дополнительно в комбинации могут быть использованы осажденный карбонат кальция, желатин, аравийская камедь, пуллулан, карнаубский воск и подобные.

Примеры основы водорастворимого пленочного покрытия включают полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилгидроксипропилцеллюлоза и подобные; синтетические полимеры, такие как поливинилацетат, диэтиламиноацетат, аминоалкилметакрилатный сополимер E [Eudragit E (торговое название)], поливинилпирролидон и подобные; и полисахариды, такие как пуллулан и подобные.

Примеры основы энтеросолюбильного пленочного покрытия включают полимеры целлюлозы, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза, ацетат фталат целлюлозы и подобные; полимеры акриловой кислоты, такие как сополимер метакриловой кислоты L [Eudragit L (торговое название)], сополимер метакриловой кислоты LD [Eudragit L-30D-55 (торговое название)], сополимер метакриловой кислоты S [Eudragit S (торговое название)] и другие; и встречающиеся в природе вещества, такие как шеллак и подобные.

Примеры основы пленочного покрытия с замедленным высвобождением включают полимеры целлюлозы, такие как этилцеллюлоза и подобные; и полимеры акриловой кислоты, такие как сополимер аминоалкилметакрилата RS [Eudragit RS (торговое название)], суспензия сополимера этилакрилата и метилметакрилата [Eudragit NE (торговое название)] и подобные.

Два или более типа вышеуказанных основ покрытия могут использоваться в смеси в соответствующем соотношении. Кроме того, например, во время нанесения покрытия можно использовать светозащитные агенты, такие как оксид титана, красный оксид железа и подобные.

[00153]

Поскольку соединение по настоящему изобретению демонстрирует низкую токсичность (например, острую токсичность, хроническую токсичность, генетическую токсичность, репродуктивную токсичность, кардиотоксичность, канцерогенность) и меньшее количество побочных эффектов, его можно использовать в качестве

профилактического или терапевтического агента или диагностического агента для различных заболеваний у млекопитающих (например, человека, крупного рогатого скота, лошади, собаки, кошки, обезьяны, мыши, крысы).

Более того, ожидается, что соединение по настоящему изобретению является превосходным в центральной миграции.

[00154]

Соединение по настоящему изобретению обладает превосходным агонистическим действием на рецептор орексина 2 типа и может лечить, предотвращать или снижать риск различных неврологических и психиатрических заболеваний, связанных с рецептором орексина 2 типа. Соединение по настоящему изобретению полезно в качестве агента для профилактики или лечения различных заболеваний, таких как нарколепсия, идиопатическая гиперсомния, гиперсомния, синдром апноэ во сне, синдром нарколепсии, сопровождающийся симптомами, подобными нарколепсии, синдром гиперсомнии, сопровождающийся дневной гиперсомнией (например, синдром Кляйне-Левина, большая депрессия с гиперсомнией, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, синдром Прадера-Вилли, синдром Мебиуса, синдром гиповентиляции, болезнь Ниманна-Пика типа С, ушиб мозга, инфаркт мозга, опухоль головного мозга, мышечная дистрофия, рассеянный склероз, острый диссеминированный энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре, энцефалит Расмуссена, энцефалит Вернике, лимбический энцефалит, энцефалопатия Хашимото), кома, потеря сознания, ожирение (например, злокачественный мастоцитоз, экзогенное ожирение, гиперинсулиновое ожирение, гиперплазматическое ожирение, гипофизарное ожирение, гипоплазматическое ожирение, гипотиреоидное ожирение, гипоталамическое ожирение, симптоматическое ожирение, детское ожирение, ожирение верхней части тела, алиментарное ожирение, гипогонадальное ожирение, системный мастоцитоз, простое ожирение, центральное ожирение), синдром инсулинорезистентности, болезнь Альцгеймера, нарушение сознания, такое как кома и подобное, побочные эффекты и осложнения из-за анестезии, нарушение сна, проблемы со сном, бессонница, прерывистый сон, ночной миоклонус, прерывание стадии быстрого сна, нарушение биоритма, синдром смены часовых поясов, нарушение сна при чередовании рабочих часов, нарушение сна, ночной ужас, депрессия, большая депрессия, болезнь лунатизма, энурез, нарушение сна, синдром Альцгеймера, заболевания, связанные с циркадным ритмом, фибромиалгия, состояние, возникающее в результате ухудшения качества сна, переедание, обсессивно-компульсивное расстройство пищевого поведения, заболевания, связанные с ожирением, гипертония, диабет, повышенная концентрация инсулина в плазме и резистентность к инсулину, гиперлипидемия, гиперлипемия, рак эндометрия, рак груди, рак простаты, колоректальный рак, рак, остеоартрит, синдром обструктивного апноэ во сне, холелитиаз, камни в желчном пузыре, сердечное заболевание, аномальное сердцебиение, аритмия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, внезапная смерть,

синдром поликистозных яичников, краниофарингиома, синдром Фройлиха, дефицит гормона роста, нормальный мутантный низкий рост, синдром Тернера, острый лимфобластный лейкоз у детей, синдром X, нарушение репродуктивного гормона, снижение фертильности, бесплодие, снижение мужской гонадной функции, половая и репродуктивная дисфункция, такая как женско-мужской гирсутизм, пороки развития плода, связанные с ожирением беременных женщин, расстройства моторики желудочно-кишечного тракта, такие как желудочно-кишечный рефлюкс, синдром гиповентиляции при ожирении (синдром Пиквика), респираторные заболевания, такие как одышка, воспаление, такое как системное воспаление сосудистой системы, атеросклероз, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, боль в пояснице, заболевание желчного пузыря, подагра, рак почки, риск вторичных исходов ожирения, таких как снижение риска гипертрофии левого желудочка, мигренозная боль, головная боль, невропатическая боль, болезнь Паркинсона, психоз, шизофрения, покраснение лица, ночная потливость, заболевания половой/мочевыделительной системы, заболевания, связанные с половой функцией или фертильностью, дистимическое расстройство, биполярное расстройство, биполярное расстройство I, биполярное расстройство II, циклотимическое расстройство, расстройство острого стресса, агорафобия, генерализованное расстройство тревоги, обсессивное расстройство, паническая атака, паническое расстройство, посттравматический стресс, сепарационная тревожность, социальная фобия, тревожное расстройство, острые неврологические и психиатрические заболевания, такие как шунтирование сердца и посттрансплантационный церебральный дефицит, инсульт, ишемический инсульт, церебральная ишемия, травма спинного мозга, травма головы, перинатальная гипоксия, остановка сердца, повреждение гипогликемического нерва, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, поражение глаз, ретинопатия, когнитивные нарушения, мышечный спазм, тремор, эпилепсия, расстройства, связанные с мышечной спастичностью, делирий, амнестические расстройства, возрастное снижение когнитивных функций, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, наркомания, дискинезия, синдром хронической усталости, усталость, синдром паркинсонизма, вызванный приемом лекарственных средств, синдром Туретта, хорей, миоклонус, тик, синдром беспокойных ног, дистония, дискинезия, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), нарушение поведения, недержание мочи, абстинентный синдром, невралгия тройничного нерва, потеря слуха, шум в ушах, повреждение нервов, ретинопатия, дегенерация желтого пятна, рвота, отек мозга, боль, боль в костях, артралгия, зубная боль, катаплексия и черепно-мозговая травма (ЧМТ).

[00155]

В частности, соединение по настоящему изобретению можно использовать в качестве средства для профилактики или лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии, сопровождающегося симптомами, подобными нарколепсии, синдрома гиперсомнии,

сопровождаемого дневной гиперсомнией (например, болезни Паркинсона, синдрома Гийена-Барре и синдрома Кляйне-Левина), болезни Альцгеймера, ожирения, синдрома инсулинорезистентности, сердечной недостаточности, заболеваний, связанных с потерей костной массы, сепсиса, нарушений сознания, таких как кома и подобные, побочных эффектов и осложнений из-за анестезии и подобных, или в качестве антагониста анестетика.

[00156]

Хотя доза соединения по настоящему изобретению варьируется в зависимости от субъекта введения, пути введения, заболевания-мишени, симптома и подобных, например, когда соединение по настоящему изобретению вводят перорально или парентерально взрослому пациенту, его доза составляет, например, примерно от 0,01 до 100 мг/кг массы тела на дозу, предпочтительно, от 0,1 до 50 мг/кг массы тела на дозу и, более предпочтительно, от 0,5 до 20 мг/кг массы тела на дозу. Это количество желательно вводить от одного до 3 раз в день.

[00157]

Соединение по настоящему изобретению может применяться в сочетании с другими лекарственными средствами (далее сокращенными как сопутствующее лекарственное средство).

Комбинируя соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, можно получить превосходный эффект, например,

(1) доза может быть уменьшена по сравнению с отдельным введением соединения по настоящему изобретению или сопутствующего лекарственного средства,

(2) лекарственное средство для комбинирования с соединением по настоящему изобретению может быть выбрано в соответствии с состоянием пациентов (легкий случай, тяжелый случай и подобные),

(3) период лечения может быть увеличен путем выбора сопутствующего лекарственного средства, имеющего действие и механизм, отличные от соединения по настоящему изобретению,

(4) устойчивый лечебный эффект может быть создан путем выбора сопутствующего лекарственного средства, имеющего действие и механизм, отличные от соединения по настоящему изобретению,

(5) синергетический эффект может быть получен путем комбинированного использования соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства и подобных.

[00158]

В настоящем описании соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, используемые в комбинации, названы «комбинированный агент по настоящему изобретению».

При использовании комбинированного агента по настоящему изобретению время введения соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного

средства не ограничено, и соединение по настоящему изобретению или его фармацевтическая композиция или сопутствующее лекарственное средство или его фармацевтическая композиция могут быть введены субъекту одновременно или могут вводиться в разное время. Дозировка сопутствующего лекарственного средства может быть определена в соответствии с клинически используемой дозой и может быть соответствующим образом выбрана в зависимости от субъекта введения, пути введения, заболевания, комбинации и подобных.

Способ введения комбинированного агента по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства особо не ограничивается, и соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство необходимо комбинировать только при введении. Примеры такой схемы введения включают следующие:

(1) введение одного препарата, полученного одновременной обработкой соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, (2) одновременное введение двух видов препаратов соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были произведены отдельно, одним и тем же путем введения, (3) введение двух видов препаратов соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, одним и тем же путем введения в шахматном порядке, (4) одновременное введение двух видов препаратов соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, разными путями введения, (5) введение двух видов препаратов соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, разными путями введения в шахматном порядке (например, введение по порядку соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства или в обратном порядке) и подобные.

Доза сопутствующего лекарственного средства может быть надлежащим образом определена на основе дозы, применяемой в клинических ситуациях. Соотношение смеси соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства может быть соответствующим образом определено в зависимости от субъекта введения, пути введения, заболевания-мишени, симптома, комбинации и подобных.

Например, содержание соединения по настоящему изобретению в комбинированном агенте по настоящему изобретению различается в зависимости от формы препарата и обычно составляет от примерно 0,01 до примерно 100% масс., предпочтительно, от примерно 0,1 до примерно 50% масс., еще более предпочтительно, от примерно 0,5 до примерно 20% масс., в расчете на весь препарат.

Содержание сопутствующего лекарственного средства в комбинированном агенте по настоящему изобретению различается в зависимости от формы препарата и обычно составляет от примерно 0,01 до примерно 100% масс., предпочтительно, от примерно 0,1 до примерно 50% масс., более того, от примерно 0,5 до примерно 20% масс. в расчете

на весь препарат.

Содержание добавок, таких как носитель и подобные, в комбинированном агенте по настоящему изобретению различается в зависимости от формы препарата, и обычно составляет от примерно 1 до примерно 99,99% масс., предпочтительно, от примерно 10 до примерно 90% масс., в расчете на весь препарат.

Подобное содержание можно использовать, даже если соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство отдельно составляют в препараты.

[00159]

Примеры сопутствующего препарата включают следующие. Терапевтическое лекарственное средство от нарколепсии (например, метилфенидат, амфетамин, пемолин, фенелзин, протриптилин, оксibat натрия, модафинил, кофеин), лекарственное средство против ожирения (амфетамин, бензфетамин, бромскриптин, бупропион, диэтилпропион, экзенатид, фенфлурамин, лиотиронин, лираглутид, мазиндол, метамфетамин, октреотид, октреотид, орлистат, фендиметразин, фендиметразин, фенметразин, фентермин, Qnexa (зарегистрированная торговая марка), фенилпропаноламин, прамлинтид, пропилогекседрин, рекомбинантный лептин, сибутрамин, топирамат, зимелидин, зонисамид, лорказерин, метформин), ингибитор ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, галантамин, занапезил, идебенон, такрин), средство против слабоумия (например, мемантин), ингибитор продуцирования, секреции, накопления, агрегации и/или отложения β амилоидного белка, ингибитор β секретазы (например, 6-(4-бифенилил)метокси-2-[2-(N, N-диметиламино)этил]тетралин, 6-(4-бифенилил)метокси-2-(N, N-диметиламино)метилтетралин, 6-(4-бифенилил)метокси-2-(N, N-дипропиламино)метилтетралин, 2-(N, N-диметиламино)метил-6-(4'-метоксибифенил-4-ил)метокситетралин, 6-(4-бифенилил)метокси-2-[2-(N, N-диэтиламино)этил]тетралин, 2-[2-(N, N-диметиламино)этил]-6-(4'-метилбифенил-4-ил)метокситетралин, 2-[2-(N, N-диметиламино)этил]-6-(4'-метоксибифенил-4-ил)метокситетралин, 6-(2',4'-диметоксибифенил-4-ил)метокси-2-[2-(N, N-диметиламино)этил]тетралин, 6-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]метокси-2-[2-(N, N-диметиламино)этил]тетралин, 6-(3',4'-диметоксибифенил-4-ил)метокси-2-[2-(N, N-диметиламино)этил]тетралин, его оптически активная форма, его соль и его гидрат, OM99-2 (WO01/00663)), ингибитор γ секретазы, ингибитор агрегации β амилоидного белка (например, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (национальная публикация международной патентной заявки № 11-514333), PPI-558 (национальная публикация международной патентной заявки № 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), β амилоидная вакцина, расщепляющий β амилоид фермент и подобные, усилитель функции мозга (например, анирацетам, ницерголин), терапевтическое лекарственное средство для лечения болезни Паркинсона [(например, агонист рецептора дофамина (например, L-DOPA, бромскриптин, перголид, талипексол, прамипексол, каберголин, амантадин), ингибитор фермента моноаминоксидазы (MAO) (например, депренил, селегилин, ремацемид, рилузол), антихолинергический агент (например, тригексифенидил, бипериден), ингибитор COMT

(например, энтакапон)], терапевтическое лекарственное средство для бокового амиотрофического склероза (например, рилузол и т.д., нейротрофический фактор), терапевтическое лекарственное средство для лечения аномального поведения, сопровождающего развитие деменции, блуждания и подобного (например, седативное, противотревожное лекарственное средство), ингибитор апоптоза (например, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), промотор нейронной дифференциации-регенерации (например, летеприним, ксалипроден; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, просаптид, 5,6-диметокси-2-[2,2,4,6,7-пентаметил-3-(4-метилфенил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]изоиндолин, 5,6-диметокси-2-[3-(4-изопропилфенил)-2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]изоиндолин, 6-[3-(4-изопропилфенил)-2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]-6,7-дигидро-5H-[1,3]диоксоло[4,5-f]изоиндол и его оптически активная форма, соль или гидрат), нестероидные противовоспалительные агенты (мелоксикам, теноксикам, индометацин, ибупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, аспирин, индометацин и т.д.), стероидное лекарственное средство (дексаметазон, гексестрол, кортизона ацетат и т.д.), модифицирующее заболевание противоревматическое лекарственное средство (DMARD), антицитокиновое лекарственное средство (например, ингибитор TNF, ингибитор MAP киназы), терапевтический агент для недержания мочи, частого мочеиспускания (например, флавоксат гидрохлорид, оксибутинин гидрохлорид, пропиверин гидрохлорид), ингибитор фосфодиэстеразы (например, силденафил(цитрат)), агонист дофамина (например, апоморфин), антиаритмические лекарственные средства (например, мексилетин), половой гормон или его производное (например, прогестерон, эстрадиол, эстрадиол бензоат), терапевтический агент для остеопороза (например, альфакальцидол, кальцитриол, элкатонин, кальцитонин лосося, эстриол, иприфлавон, памидронат динатрий, гидрат алендроната натрия, инкадронат динатрий), гормон парашитовидной железы (PTH), антагонисты рецептора кальция, терапевтическое лекарственное средство для бессонницы (например, лекарственные средства на основе бензодиазепинов, не бензодиазепиновые лекарственные средства, агонист мелатонина, антагонисты рецептора орексина), терапевтическое лекарственное средство для шизофрении (например, типовые антипсихотические агенты, такие как галоперидол и подобные; атипичные антипсихотические агенты, такие как клозапин, оланзапин, рисперидон, арипипразол и подобные; лекарственные средства, действующие на метаботропический глутаматный рецептор или конъюгированный с ионным каналом глутаматный рецептор; ингибитор фосфодиэстеразы), бензодиазепиновые лекарственные средства (хлордiazепоксид, diaзепам, клоразепат калия, лоразепам, клоназепам, альпразолам и т.д.), ингибитор кальциевого канала L-типа (прегабалин и т.д.), трициклические или тетрациклической антидепрессанты (имипрамин гидрохлорид, амитриптилин гидрохлорид, дезипрамин гидрохлорид, кломипрамин гидрохлорид и т.д.), селективный ингибитор повторного поглощения серотонина (флувоксамин малеат, флуоксетин гидрохлорид, циталопрам гидробромид, сертралин гидрохлорид, пароксетин гидрохлорид, эсциталопрам оксалат и т.д.), ингибитор повторного поглощения серотонина-

норадреналина (венлафаксин гидрохлорид, дулоксетин гидрохлорид, десвенлафаксин гидрохлорид и т.д.), ингибитор повторного поглощения норадреналина (ребоксетин мезилат и т.д.), мirtазапин, тразодон гидрохлорид, нефазодон гидрохлорид, бупропион гидрохлорид, сетиптилин малеат, 5-HT_{1A} агонист, (буспирон гидрохлорид, тандоспирон цитрат, осемозотан гидрохлорид и т.д.), 5-HT_{2A} антагонист, 5-HT_{2A} обратный агонист, 5-HT₃ антагонист (циаемеазин и т.д.), сердечный не селективные β ингибитор (пропранолол гидрохлорид, окспренолол гидрохлорид и т.д.), антагонист гистамина H₁ (гидроксизин гидрохлорид и т.д.), антагонист CRF, другое противотревожное лекарственное средство (мепробамат и т.д.), антагонист тахикинина (МК-869, саредутант и т.д.), лекарственное средство, которое действует на метаботропический глутаматный рецептор, ССК антагонист, антагонист β₃ адреналина (амибегрон гидрохлорид и т.д.), ингибитор GAT-1 (тиагабин гидрохлорид и т.д.), ингибитор кальциевого канала N-типа, ингибитор угольной ангидразы II, агонист глициновой группы NMDA, антагонист NMDA (мемантин и т.д.), агонист периферического рецептора бензодиазепина, антагонист вазопрессина, антагонист вазопрессина V1b, антагонист вазопрессина V1a, ингибитор фосфодиэстеразы, опиоидный антагонист, опиоидный агонист, уридин, агонист рецептора никотиновой кислоты, гормон щитовидной железы (Т₃, Т₄), TSH, TRH, ингибитор MAO (фенелзин сульфат, транилципромин сульфат, моклобемид и т.д.), терапевтическое лекарственное средство для биполярного расстройства (карбонат лития, вальпроат натрия, ламотригин, рилузол, фелбамат и т.д.), каннабиноидный CB1 антагонист (римонабант т.д.), ингибитор FAAH, ингибитор натриевого канала, анти-ADHD лекарственное средство (метилфенидат гидрохлорид, метамфетамин гидрохлорид и т.д.), терапевтическое лекарственное средство для алкоголизма, терапевтическое лекарственное средство для аутизма, терапевтическое лекарственное средство для синдрома хронической усталости, терапевтическое лекарственное средство для спазма, терапевтическое лекарственное средство для синдрома фибромиалгии, терапевтическое лекарственное средство для головной боли, терапевтическое лекарственное средство при отказе от курения, терапевтическое лекарственное средство для миастении гравис, терапевтическое лекарственное средство для инфаркта мозга, терапевтическое лекарственное средство для мании, терапевтическое лекарственное средство для бессонницы, терапевтическое лекарственное средство для боли, терапевтическое лекарственное средство для дистимии, терапевтическое лекарственное средство для автономной атаксии, терапевтическое лекарственное средство для мужской и женской половой дисфункции, терапевтическое лекарственное средство для мигрени, терапевтическое лекарственное средство для патологической игромании, терапевтическое лекарственное средство для синдрома беспокойных ног, терапевтическое лекарственное средство для наркотической зависимости, терапевтическое лекарственное средство для алкогольного синдрома, терапевтическое лекарственное средство для синдрома раздраженного кишечника, терапевтическое лекарственное средство для жировой аномалии, такое как понижающее холестерин лекарственное средство (ряд статинов (правастатин натрия, аторвастатин, симвастатин, розувастатин и т.д.), фибрат

(клофибрат и т.д.), ингибитор скваленсинтазы), терапевтическое лекарственное средство для аномального поведения или агент, подавляющий дромоманию из-за деменции (седативные, противотревожные лекарственные средства и т.д.), терапевтическое лекарственное средство для диабета, терапевтический агент для диабетических осложнений, терапевтическое лекарственное средство для гипертензии, терапевтическое лекарственное средство для гипотензии, диуретик, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, антитромботический агент, противораковый агент и подобные.

[00160]

Два или более видов по указанному выше сопутствующему лекарственному средству могут использоваться в смеси в соответствующем соотношении.

Когда соединение по настоящему изобретению применяется к каждому по указанному выше заболеванию, его также можно использовать в комбинации с биологическими препаратами (например, лекарственным средством на основе антитела, нуклеиновой кислоты или производного нуклеиновой кислоты, аптамера, вакциной) или его можно использовать в сочетании со способом генной терапии и подобными или также можно использовать в сочетании с лечением в психиатрической сфере без использования лекарственных средств.

Примеры лекарственного средства на основе антитела и вакцины включают вакцину против ангиотензина II, вакцину против СЕТР, антитело к СЕТР, антитело против TNF α антитела и других цитокинов, β амилоидную вакцину, вакцину от диабета 1 типа (например, DIAPER-277 от Peptor), анти-ВИЧ антитела и вакцины против ВИЧ, а также антитела или вакцины против цитокинов, ферментов ренин-ангиотензинового типа и их продуктов, антитела или вакцины против ферментов или белков, участвующих в метаболизме жиров в крови, антитела или вакцины, относящиеся к ферментам и белкам, участвующим в системе свертывания или фибринолиза крови, антитела или вакцины против белков, участвующих в метаболизме сахара и инсулинорезистентности, и подобные. Кроме того, его можно использовать в сочетании с биологическими препаратами, относящимися к факторам роста, такими как GH, IGF и подобные.

Примеры способа генной терапии включают способ лечения с использованием гена, относящегося к цитокину, ферменту ренин-ангиотензинового типа и его продукту, G-белку, конъюгированному с G-белком рецептору и его фосфорирующему ферменту, способ лечения с использованием ДНК ловушки, такой как NF κ B ловушка и подобные, способ лечения с использованием антисмысловых последовательностей, способ лечения с использованием гена, относящегося к ферменту или белку, участвующему в метаболизме жиров в крови (например, гена, относящегося к метаболизму, выведению и абсорбции холестерина или триглицерида, или холестерина ЛПВП или фосфолипидов крови), способ лечения с использованием гена, относящегося к ферменту или белку, участвующему в терапии ангиогенеза при обструкции периферических сосудов, и подобных (например, факторов роста, таких как HGF, VEGF и т.д.), способ лечения с использованием гена,

относящегося к белку, участвующему в метаболизме глюкозы и инсулинорезистентности, антисмыслового против цитокинов, таких как TNF и т.д., и подобные.

Примеры способов лечения в психиатрической сфере без использования лекарственного средства включают модифицированную электросудорожную терапию, терапию глубокой стимуляцией мозга, повторяющуюся транскраниальную магнитостимуляционную терапию, психотерапию, включая когнитивно-поведенческую терапию и подобные.

Соединение по настоящему изобретению также можно использовать в сочетании с различными способами регенерации органов, такими как регенерация сердца, регенерация почек, регенерация поджелудочной железы, реваскуляризация и подобные, терапия трансплантацией клеток с использованием клеток костного мозга (моноклеарных клеток костного мозга, миелогенных стволовых клеток) или искусственного органа с применением тканевой инженерии (например, искусственного кровеносного сосуда, слоя кардиомиоцитов).

Примеры

[00161]

Настоящее изобретение подробно поясняется ниже со ссылкой на примеры, экспериментальные примеры и примеры составов. Однако примеры не ограничивают настоящее изобретение, и примеры могут быть изменены в пределах объема настоящего изобретения.

«Комнатная температура» в следующих примерах обычно составляет от примерно 10°C до примерно 35°C. Соотношение для смешанного растворителя составляет, если не указано, объемное соотношение смешивания и % означает % масс., если не указано иное.

Элюирование колоночной хроматографией в Примерах проводят под наблюдением ТСХ (тонкослойной хроматографии), если не указано иное. При наблюдении ТСХ, 60 F₂₅₄ производства Merck используют в качестве тарелки для ТСХ, растворитель, используемый в качестве элюирующего растворителя в колоночной хроматографии, используют в качестве элюента, и для обнаружения используют УФ-детектор. В колоночной хроматографии на силикагеле указание NH означает использование силикагеля, связанного с аминопропилсиланом, и указание диола означает использование силикагеля, связанного с 3-(2,3-дигидроксипропокси)пропилсиланом. В препаративной ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) указание C18 означает использование силикагеля, связанного с октадецилом. Соотношение для растворителя для элюирования составляет, если не указано иное, объемное соотношение смешивания.

[00162]

Для анализа ¹H ЯМР применяют программу ACD/SpecManager (торговое название) и подобные. Пики гидроксильной группы, аминогруппы и подобные, имеющие очень слабый протонный пик, иногда не описаны.

МС измеряют ЖХ/МС. В качестве способа ионизации, применяют способ ИЭР или ХИАД. Данные показывают актуальные измеренные данные (найденные). Хотя обычно

наблюдается пик молекулярного иона, иногда наблюдается фрагментарный ион. В случае соли обычно наблюдается пик молекулярного иона или пик фрагментарного иона в свободной форме.

Единицей концентрации образца (с) для оптического вращения ($[\alpha]_D$) является г/100 мл.

Значение элементного анализа (Анал.) описано как рассчитанное значение (Рассч.) и актуальное измеренное значение (Найдено).

[00163]

Время удержания в примерах измеряют способом жидкостной хроматографии. Условия измерения следующие, если не указано иное:

колонок: YMC PackPro C18 2,0 мм в.д. x 75 мм (3 мкм)

подвижная фаза: раствор получают добавлением 0,04 М буферного раствора Бриттона-Робинсона (рН 6,5) к метанолу (5:2), тщательным смешиванием и доведением рН до 7,4 с 0,2 М раствором гидроксида натрия.

Пики порошковой рентгеновской дифракции в Примерах измеряют при комнатной температуре на Ultima IV (Rigaku Corporation, Japan) с применением облучения Cu K α в качестве источника облучения. Условия измерения следующие.

Электрическое давление/электрический ток: 40 кВ/50 мА

Скорость сканирования: 6 градусов/мин

Интервал сканирования 2 θ : 2-35 градусов

Кристалличность согласно порошковой рентгеновской дифракции в примерах рассчитывают способом Херманса.

[00164]

В следующих примерах применяют следующие сокращения.

тп: температура плавления

МС: масс спектр

М: молярная концентрация

N: нормальность

CDCl₃: дейтерохлороформ

DMCO-d₆: дейтеродиметилсульфоксид

¹H ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс

ЖХ/МС: жидкостная хроматография масс спектрометрия

ИЭР: ионизация электрораспылением

ХИАД: химическая ионизация при атмосферном давлении

ГАТУ: гексафторфосфат (диметиламино)-N, N-диметил(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метанимина

PPh₃: трифенилфосфин

ТФК: трифторуксусная кислота

ДМАП: N, N-диметил-4-аминопиридин

ЦПМЭ: циклопентилметилловый эфир

WSC: N-(3-(диметиламино)пропил)-N'-этилкарбодиимид

ИРЕ: 2-изопропоксипропан

DIPEA: N-этил-N-изопропилпропан-2-амин

ДМФ: N, N-диметилформамид

ГОбт: 1H-бензотриазол-1-ол

ТГФ: тетрагидрофуран

ДМЭ: 1,2-диметоксиэтан

MeOH: метанол

WSC·HCl: N-(3-(диметиламино)пропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид (1:1)

EtOH: этанол

Woc₂O: ди-трет-бутилдикарбонат

ТЭА: триэтиламин

Et₂O: этоксиэтан

EtOAc: этил ацетат

CH₃CN: ацетонитрил

TMSCl: триметилсилил хлорид

XPhos Pd G3: метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II)

PdCl₂(dppf): дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)

[00165]

Пример 1

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

[00166]

А) гидрохлорид 3-хлор-2-фторфенилаланина

К смеси 1-(бромметил)-3-хлор-2-фторбензола (55,0 г), диэтилацетамидомалоната (56,1 г) и EtOH (400 мл) добавляют 20% раствор этоксида натрия в этаноле (88 г) при 0°C. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч 30 мин, и охлаждают до комнатной температуры. Примеси удаляют фильтрацией, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и смесь остатка и 6 М хлористоводородной кислоты (500 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. Реакционный раствор концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток промывают изопропанолом/диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (67,1 г).

МС: [M+H]⁺ 217,8.

[00167]

В) N-(трет-бутоксикарбонил)-3-хлор-2-фторфенилаланин

К смеси гидрохлорида 3-хлор-2-фторфенилаланина (67,1 г), 1 М водного раствора гидроксида натрия (528 мл) и ДМЭ (480 мл) добавляют Woc₂O (63,4 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч 30 мин, и выливают в ледяную воду. Смесь подщелачивают 1 М водным раствором гидроксида

натрия, и водный слой промывают диэтиловым эфиром. Водный слой подкисляют 1 М хлористоводородной кислотой и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывают диизопропиловым эфиром/гексаном с получением указанного в заголовке соединения (63,8 г).

МС: $[M-H]^-$ 316,0.

[00168]

С) трет-бутил {3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-[метокси(метил)амино]-1-оксопропан-2-ил}карбамат

К смеси N-(трет-бутоксикарбонил)-3-хлор-2-фторфенилаланина (63,8 г), гидрохлорида N-метоксиметанамина (21,5 г), ГОБт (29,8 г), ТЭА (44,7 г) и ДМФ (425 мл) добавляют WSC·HCl (46,2 г) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч, и реакционную смесь добавляют в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc/ТГФ. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывают диизопропиловым эфиром/гексаном с получением указанного в заголовке соединения (70,0 г).

МС, найдено: 260,9.

[00169]

Д) трет-бутил {3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-[метокси(метил)амино]-1-оксопропан-2-ил}(4-метоксибензил)карбамат

К смеси трет-бутил {3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-[метокси(метил)амино]-1-оксопропан-2-ил}карбамата (70,0 г) и ДМФ (390 мл) добавляют 60% гидрид натрия (10,1 г) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 5 мин и затем при комнатной температуре в течение 10 мин и в реакционную смесь добавляют 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (60,7 г) и йодид тетрабутиламмония (7,16 г) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч 30 мин, выливают в ледяную воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (90,7 г).

МС: $[M+H]^+$ 481,1.

[00170]

Е) трет-бутил [1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-оксопропан-2-ил][(4-метоксифенил)метил]карбамат

К смеси трет-бутил {3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-[метокси(метил)амино]-1-оксопропан-2-ил}(4-метоксибензил)карбамата (90,7 г) и Et₂O (500 мл) добавляют алюмогидрид лития (9,30 г) понемногу при -78°C. Смесь перемешивают при -15°C в течение 1 ч 30 мин, и в реакционную смесь добавляют по каплям последовательно EtOAc и

10% водный раствор гидросульфита калия при -78°C . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин и к смеси добавляют воду. Нерастворимое вещество удаляют фильтрацией через Целит и фильтрат экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (74,7 г).

МС: $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ 420,0.

[00171]

F) этил 4-{(трет-бутоксикарбонил)[(4-метоксифенил)метил]амино}-5-(3-хлор-2-фторфенил)-2,4,5-тридеокси-2,2-дифторпентонат

К смеси цинка (37,0 г) и ТГФ (500 мл) добавляют TMSCl (3,85 г) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, и этил бром(дифтор)ацетат (71,9 г) добавляют по каплям к смеси при энергичном перемешивании при комнатной температуре, сохраняя внутреннюю температуру примерно 50°C . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, и к смеси добавляют по каплям смесь трет-бутил [1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-оксопропан-2-ил][(4-метоксифенил)метил]карбамата (74,7 г) и ТГФ (100 мл), сохраняя внутреннюю температуру примерно 40°C . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляют к 5% водному раствору гидросульфита калия при охлаждении на льду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (61,6 г).

МС, найдено: 490,0.

[00172]

G) 5-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пирролидин-2-он

К смеси этил 4-{(трет-бутоксикарбонил)[(4-метоксифенил)метил]амино}-5-(3-хлор-2-фторфенил)-2,4,5-тридеокси-2,2-дифторпентоната (61,6 г) и EtOH (160 мл) добавляют 4 М раствор гидрохлорида в ЦПМЭ (282 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, и реакционный раствор концентрируют. К полученному остатку добавляют EtOH (360 мл) и DIPEA (43,8 г). Смесь перемешивают при 70°C в течение 1 ч 30 мин, и реакционную смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан), и полученное твердое вещество промывают диизопропиловым эфиром/гексаном с получением указанного в заголовке соединения (36,1 г).

МС: $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 399,9.

[00173]

Н) 5-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-2-он

К смеси 5-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-2-он (36,1 г), CH_3CN (315 мл) и воды (105 мл) добавляют гексанитратоцерат(IV) аммония (99 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, выливают в ледяную воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан), и затем колоночной хроматографией на силикагеле (NH , метанол/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (22,7 г).

МС: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 278,0.

[00174]

И) трет-бутил 2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат

К смеси 5-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-2-он (22,7 г) и ТГФ (350 мл) добавляют по каплям 1 М раствор комплекса боран-ТГФ в ТГФ (284 мл) при комнатной температуре. Смесь медленно нагревают до 60°C и перемешивают в течение 4 ч. Воду добавляют по каплям к смеси при 0°C , и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют 1 М хлористоводородной кислоты (500 мл) и смесь энергично перемешивают при 60°C в течение 1 ч 30 мин. Смесь медленно добавляют к 1 М водному раствору гидроксида натрия при охлаждении на льду, подщелачивают карбонатом калия, насыщают солью и экстрагируют EtOAc/ТГФ. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. К смеси полученного остатка, гидрокарбоната натрия (6,83 г) и ТГФ (190 мл)/воды (210 мл) добавляют раствор Woc_2O (19,5 г) в ТГФ (20 мл) при комнатной температуре. Смесь энергично перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч, выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (22,2 г).

МС, найдено: 265,9.

[00175]

Л) рац-трет-бутил (2S,3S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-3-[(трифторметансульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил 2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (22,1 г), пиридина (96 г) и Et_2O (355 мл) добавляют по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (51,2 г) в атмосфере аргона при 0°C . Смесь

перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч 30 мин, выливают в ледяную воду и экстрагируют EtOAc/гексаном. Органический слой отделяют, промывают 10% водным раствором лимонной кислоты, водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (22,4 г).

МС, найдено: 397,9.

[00176]

К) рац-трет-бутил (2S,3R)-3-азидо-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

К смеси рац-трет-бутил (2S,3S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-3-[(трифторметансульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (22,4 г) и CH₃CN (265 мл) добавляют азид тетра-н-бутиламмония (38,3 г) при комнатной температуре. Смесь медленно нагревают до 80°C, перемешивают в течение 1 ч, выливают в ледяную воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (16,2 г).

МС, найдено: 290,9.

[00177]

Л) рац-трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

К смеси рац-трет-бутил (2S,3R)-3-азидо-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (16,2 г) и ТГФ (200 мл)/воды (5 мл) добавляют PPh₃ (13,1 г) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 55°C в течение 18 ч, добавляют в водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении на льду и экстрагируют EtOAc/ТГФ. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения и побочного продукта, соответственно. К смеси полученного побочного продукта и ТГФ (100 мл)/воды (10 мл) добавляют 40% водный раствор метанамина (3,22 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 70°C в течение 15 ч, выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (14,6 г), объединенного с указанным в заголовке соединением, полученным выше.

МС, найдено: 308,9.

[00178]

М) трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

рац-трет-Бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат (14,6 г) разделяют ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IA, 50 мм ВД×500 мм, 20 мкм, подвижная фаза: гексан/этанол/диэтиламин=800/200/1) с получением указанного в заголовке соединения (6,84 г) с более коротким временем удержания (колонка: CHIRALPAK IA, 4,6 мм ВД×250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: гексан/этанол/диэтиламин=800/200/1).

МС, найдено: 309,1.

[00179]

Н) трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (1,04 г), ТЭА (0,577 г), ДМАП (0,174 г) и ТГФ (30 мл) добавляют этансульфонил хлорид (0,550 г) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч, к смеси добавляют воду при комнатной температуре и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г).

МС: [M-H]⁻ 455,1.

[00180]

О) гидрохлорид N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (24,9 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (15,3 мг), XPhos Pd G3 (4,61 мг), 1 М водного раствора фосфата калия (0,163 мл) и ДМЭ (0,6 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрируют, и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан). Смесь полученного остатка (27 мг) и 4 М раствор гидрохлорида в ЦПМЭ (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Нерастворимое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (17 мг).

МС: [M+H]⁺ 417,1.

[00181]

Р) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (250 мг), оксетан-2-карбоновой кислоты (67,6 мг) и ДМФ (2 мл) добавляют ГАТУ (315 мг) и DIPEA (357 мг) при комнатной температуре.

Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, к смеси добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан), и полученное твердое вещество кристаллизуют из EtOAc/гексана с получением указанного в заголовке соединения (66 мг) с более коротким временем удержания.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,27-1,47 (3H, м), 2,68-5,20 (14H, м), 7,03-7,13 (1H, м), 7,16-7,45 (6H, м).

[00182]

Пример 2

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

[00183]

А) трет-бутил (2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифтор-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат

Метансульфоновый ангидрид (143 мг) добавляют к смеси трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (200 мг), ТЭА (0,229 мл) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (244 мг).

МС: [М-Н]⁺ 441,1.

[00184]

В) трет-бутил (2S,3R)-4,4-дифтор-3-(метилсульфонамидо)-2-((2,3',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифтор-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата (4,52 г), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (3,22 г), XPhos Pd G3 (0,432 г) и 1М водного раствора фосфата калия (30,6 мл) в ДМЭ (100 мл) перемешивают при 80°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Смесь очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/гексан, затем NH силикагель, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5,30 г).

МС: [М-Н]⁺ 519,1.

[00185]

С) N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамидгидрохлорид

Смесь трет-бутил (2S,3R)-4,4-дифтор-3-(метилсульфонамидо)-2-((2,3',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (73 мг) и 4 М HCl/ЦПМЭ раствора (1 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляют EtOAc и осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг).

МС: $[M+H]^+$ 421,0.

[00186]

D) N- $\{(2S,3R)$ -4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N- $\{(2S,3R)$ -4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамида (4,3 г) и DIPEA (8,14 мл) в ТГФ (60 мл) добавляют альфа-ацетоксиизобутирилхлорид (1,64 мл) при 0°C, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 10 мин. К смеси добавляют воду (20 мл) и 4М раствор гидроксида лития (23,5 мл) и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляют насыщенным раствором соли и экстрагируют EtOAc. Экстракт сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,40 г).

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,31-1,47 (6H, м), 2,25-2,60 (1H, м), 2,88-3,02 (4H, м), 3,10 (1H, дд, $J=14,2, 7,5$ Гц), 4,01-4,49 (3H, м), 4,92-5,17 (2H, м), 6,75-6,87 (1H, м), 7,01-7,11 (2H, м), 7,16-7,23 (1H, м), 7,26-7,32 (1H, м), 7,36-7,46 (1H, м).

[00187]

Пример 3

N- $\{(2S,3R)$ -4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

[00188]

A) трет-бутил (2S,3R)-3-(этилсульфонамидо)-4,4-дифтор-2-((2,3',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил (2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-3-(этилсульфонамидо)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (3,70 г), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (2,56 г) и 1 М водного раствора фосфата калия (24,3 мл) в ДМЭ (50 мл) добавляют XPhos Pd G3 (0,343 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 90°C в атмосфере азота в течение 15 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,30 г).

МС: $[M-H]^-$ 533,2.

[00189]

B) гидрохлорид N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2,3',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-3-(этилсульфонамидо)-4,4-дифтор-2-((2,3',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (3,30 г) и 4 М HCl/ЦПМЭ раствора (30 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. С помощью фильтрации получают указанное в заголовке соединение (2,86 г).

МС: $[M+H]^+$ 435,1.

[00190]

С) N-((2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (200 мг) и DIPEA (0,367 мл) в ТГФ (3 мл) добавляют альфа-ацетоксиизобутирилхлорид (0,074 мл) при 0°C и смесь перемешивают при той же температуре в течение 10 мин. К смеси добавляют воду (1 мл) и 4М раствор гидроксида лития (1,06 мл), и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляют насыщенным раствором соли и экстрагируют EtOAc. Экстракт сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/гексан) и перекристаллизовывают из EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения (154 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,32-1,40 (9H, м), 2,27-2,54 (1H, м), 2,88-3,16 (4H, м), 4,02-4,49 (3H, м), 4,86-5,20 (2H, м), 6,78-6,86 (1H, м), 7,02-7,10 (2H, м), 7,16-7,22 (1H, м), 7,27-7,31 (1H, м), 7,35-7,43 (1H, м).

[00191]

Пример 4

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

[00192]

А) гидрохлорид 2-амино-3-(3-бром-2-фторфенил)пропановой кислоты

Этоксид натрия (121 г) добавляют к раствору 1-бром-3-(бромметил)-2-фторбензола (91 г) и диэтил 2-ацетамидомалоната (77 г) в EtOH (566 мл) при комнатной температуре. После кипячения с обратным холодильником в течение 2 ч, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и нерастворимое вещество отфильтровывают. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и остаток разбавляют 8 М хлористоводородной кислоты (849 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением кристаллов, которые собирают фильтрацией и промывают 2-пропанолом/IPE с получением указанного в заголовке соединения (100 г).

МС: [M+H]⁺ 261,9.

[00193]

В) 3-(3-бром-2-фторфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты

Вос₂O (92 мл) добавляют к раствору гидрохлорида 2-амино-3-(3-бром-2-фторфенил)пропановой кислоты (100 г) и 0,75 М раствора гидроксида натрия (893 мл) в ДМЭ (918 мл) при 0°C. После энергичного перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь выливают в ледяную воду, подщелачивают 1 М NaOH водным раствором и промывают Et₂O. Водный слой подкисляют до pH 3 1 М хлористоводородной кислотой и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над

сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (105 г).

МС, найдено: 261,8.

[00194]

С) трет-бутил (3-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат

К смеси 3-(3-бром-2-фторфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (250 г) в 1,4-диоксане (1,2 л) добавляют фенилбороновую кислоту (101 г) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (28,2 г) при 15°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 15 мин, туда добавляют раствор K_2CO_3 (191 г) в H_2O (600 мл). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливают в воду и доводят до pH 2 2 М хлористоводородной кислоты и затем экстрагируют EtOAc. Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. К перемешиваемому раствору полученного остатка (250 г) и N, O-диметилгидроксиламина (71,3 г) в ДМФ (2 л) добавляют ГАТУ (250 г) и затем туда добавляют DIPEA (331 г) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 15°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь выливают в воду и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc. Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток собирают фильтрацией и промывают петролейным эфиром/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (180 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,38 (9H, c), 3,00-3,18 (2H, м), 3,20 (3H, c), 3,77 (3H, c), 4,91-5,09 (1H, м), 5,17-5,30 (1H, м), 7,09-7,19 (2H, м), 7,28-7,48 (4H, м), 7,50-7,57 (2H, м).

[00195]

Д) этил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,2-дифтор-5-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидроксипентаноат

К перемешиваемому раствору трет-бутил (3-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (40,0 г) в ТГФ (1,2 л) добавляют алюмогидрид лития (4,53 г) порциями при -78°C, и реакционную смесь перемешивают при -10°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь выливают в охлажденный водный насыщенный раствор хлорида аммония и смесь фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают EtOAc, и фильтрат экстрагируют EtOAc. Объединенный органический слой промывают 1 М хлористоводородной кислоты, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил (1-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)карбамата (40,0 г). К смеси активированного цинка (56,8 г) в ТГФ (300 мл) добавляют TMSCl (4,43 г) при 20°C и полученную смесь перемешивают при 20°C в течение 15 мин в атмосфере азота. Затем раствор этил 2-бром-2,2-дифторацетата (82,8 г) в ТГФ (500 мл) добавляют по каплям к полученной выше смеси

40°C и ее перемешивают при 40°C в течение еще 1,5 ч в атмосфере азота с получением 0,51 М раствора бромида (2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтил)цинка(II)/ТГФ (800 мл). К перемешиваемому раствору трет-бутил (1-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-оксопропан-2-ил)карбамата (27,0 г) в ТГФ (150 мл) добавляют 0,51 М раствора бромида (2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтил)цинка(II)/ТГФ (385 мл) при 15°C, и реакционную смесь перемешивают при 15°C в атмосфере азота в течение 20 мин. Затем ее перемешивают при 55°C в течение еще 20 мин. Реакционную смесь выливают в водный раствор хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/петролевым эфиром) с получением указанного в заголовке соединения (12,0 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,30-1,54 (12H, м), 3,00-3,35 (2H, м), 3,70-4,55 (3H, м), 4,74-5,19 (1H, м), 7,08-7,25 (2H, м), 7,35-7,57 (7H, м).

[00196]

Е) гидрохлорид этил 4-амино-2,2-дифтор-5-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидроксипентаноата

К перемешиваемому раствору этил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,2-дифтор-5-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидроксипентаноата (39,0 г) в 1,4-диоксане (80 мл) добавляют 4 М раствор HCl/1,4-диоксана (250 мл) и реакционную смесь перемешивают при 15°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (34,0 г).

МС: [M+H]⁺ 368,1.

[00197]

Ф) 3,3-дифтор-5-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-4-гидроксипирролидин-2-он

К перемешиваемому раствору гидрохлорида этил 4-амино-2,2-дифтор-5-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидроксипентаноата (66,0 г) в EtOH (850 мл) добавляют DIPEA (66,0 г) и реакционную смесь перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/петролевым эфиром) с получением указанного в заголовке соединения (35,0 г).

МС: [M+H]⁺ 322,0.

[00198]

Г) 4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ол

К перемешиваемому раствору 3,3-дифтор-5-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-4-гидроксипирролидин-2-она (36,0 г) в ТГФ (400 мл) добавляют 1 М раствор комплекса BH₃-ТГФ/ТГФ (336 мл) при 15°C, и реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Затем реакционную смесь гасят водой по каплям при 0°C и затем туда добавляют 1 М хлористоводородной кислоты и перемешивают при 66°C в течение 2 ч. Реакционную смесь доводят до pH 8 насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Объединенный органический слой промывают водой, сушат

над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (35,0 г).

МС: $[M+H]^+$ 308,1.

[00199]

Н) рац-трет-бутил (2S,3S)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат

К 4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-олу (37,0 г) добавляют трет-бутоксикарбонил трет-бутилкарбонат (26,3 г) в ТГФ (300 мл) и смесь подщелачивают до pH 8 насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и реакционную смесь перемешивают при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/петролевым эфиром) и затем очищают препаративной ВЭЖХ (колонок: C18, подвижная фаза: CH₃CN/вода (содержащая 10 mM бикарбоната аммония)) с получением указанного в заголовке соединения (9 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,48 (9H, c), 2,14-2,28 (1H, м), 2,78-3,00 (1H, м), 3,24-3,40 (1H, м), 3,69-4,00 (2H, м), 4,00-4,08 (1H, м), 4,14-4,20 (1H, м), 7,13-7,24 (2H, м), 7,32-7,50 (4H, м), 7,52-7,59 (2H, м).

[00200]

И) рац-трет-бутил (2S,3S)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору рац-трет-бутил (2S,3S)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (9,00 г) в дихлорметане (150 мл) добавляют пиридин (8,74 г) и затем туда по каплям добавляют раствор трифторметансульфонового ангидрида (15,6 г) в дихлорметане (50 мл) при -10°C и реакционную смесь перемешивают при -10°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном. Объединенный органический слой промывают 5% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (11,0 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,51 (9H, c), 2,76-2,97 (1H, м), 3,34-3,52 (1H, м), 3,84-3,99 (2H, м), 4,32-4,51 (1H, м), 4,89-5,05 (1H, м), 7,10-7,25 (2H, м), 7,34-7,56 (6H, м).

[00201]

Л) рац-трет-бутил (2S,3R)-3-амино-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору рац-трет-бутил (2S,3S)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (11,0 г) в N, N-Диметилацетамиде (450 мл) добавляют азид натрия (5,30 г) и реакционную смесь перемешивают при 130°C в течение 3 ч. Смесь разбавляют водой и доводят до pH 9-

10 водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением рац-трет-бутил (2S,3R)-3-азидо-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат (9,00 г). К перемешиваемому раствору рац-трет-бутил (2S,3R)-3-азидо-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г) в MeOH (30 мл) добавляют 10% Pd на угле (100 мг) и смесь дегазируют при пониженном давлении и продувают водородом несколько раз и затем перемешивают при 25°C в атмосфере водорода (15 ф./кв.д) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и фильтровальную лепешку промывают MeOH и объединенный фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде 1 партии. К перемешиваемому раствору рац-трет-бутил (2S,3S)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (8,00 г) в MeOH (200 мл) добавляют 10% Pd на угле (800 мг) и смесь дегазируют при пониженном давлении и продувают водородом несколько раз и затем перемешивают при 25°C в атмосфере водорода (15 ф./кв.д) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и фильтровальную лепешку промывают MeOH. Объединенный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток и неочищенный продукт из 1 партии очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (6,04 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,89-1,32 (9H, м), 1,86-2,01 (2H, м), 2,53-2,78 (1H, м), 2,94-3,13 (1H, м), 3,63-3,95 (3H, м), 4,11-4,36 (1H, м), 7,13-7,55 (8H, м).

[00202]

К) трет-бутил (2S,3R)-3-амино-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

Оптическое разделение рац-трет-бутил (2S,3R)-3-амино-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (6,03 г) проводят с применением препаративной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK AD, подвижная фаза: гексан/EtOH=900/100 (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (3,09 г) с более коротким временем удержания (Колонка: CHIRALPAK AD-H, элюируют гексаном/EtOH=900/100 (об./об.)).

МС, найдено: 351,1.

[00203]

Л) трет-бутил (2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат

Метансульфоновый ангидрид (292 мг) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил (2S,3R)-3-амино-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (355 мг) и ТЭА (0,365 мл) в ТГФ (8 мл) при комнатной температуре. Через 0,5 ч, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением

указанного в заголовке соединения (427 мг).

МС, найдено: 385,0.

[00204]

М) гидрохлорид N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата (427 мг) в 4 М HCl/ЦПМЭ растворе (12 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (340 мг).

МС: [M+H]⁺ 385,0.

[00205]

Н) N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

Смесь гидрохлорида N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (45 мг) и DIPEA (0,092 мл) в ТГФ (1,28 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. К суспензии добавляют по каплям альфа-ацетоксиизобутирилхлорид (0,0186 мл) при 0°C и смесь перемешивают в течение ночи при той же температуре. К смеси добавляют воду (0,855 мл) и 4М раствор гидроксида лития (0,267 мл) и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,91-1,26 (6H, м), 2,62-2,72 (1H, м), 2,97-3,07 (4H, м), 4,09-4,44 (2H, м), 4,59-4,81 (1H, м), 4,82-5,02 (1H, м), 5,27(1H, с), 7,07-7,17 (1H, м), 7,25-7,34 (2H, м), 7,34-7,41 (1H, м), 7,42-7,49 (2H, м), 7,49-7,56 (2H, м), 8,09-8,19 (1H, м).

[00206]

Пример 5

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

[00207]

А) трет-бутил (2S,3R)-3-(этилсульфонамидо)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

Этансульфонил хлорид (0,233 мл) добавляют к раствору трет-бутил (2S,3R)-3-амино-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг), ТЭА (0,514 мл) и ДМАП (75 мг) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаточное

масло очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (441 мг).

МС, найдено: 399,1.

[00208]

В) гидрохлорид N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-3-(этилсульфонамидо)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (441 мг) и 4 М HCl/ЦПМЭ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (360 мг).

МС: [M+H]⁺ 399,1.

[00209]

С) N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

Смесь гидрохлорида N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (60 мг) и DIPEA (0,119 мл) в ТГФ (1,66 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. К суспензии добавляют по каплям альфа-ацетоксиизобутирилхлорид (0,024 мл) при 0°C, и смесь перемешивают в течение ночи при той же температуре. К смеси добавляют воду (1,10 мл) и 4М раствор гидроксида лития (0,345 мл) и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (42,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,95-1,36 (9H, м), 2,60-2,73 (1H, м), 2,99-3,15 (3H, м), 4,09-4,51 (2H, м), 4,58-4,98 (2H, м), 5,26 (1H, с), 7,07-7,18 (1H, м), 7,24-7,33 (2H, м), 7,34-7,42 (1H, м), 7,42-7,56 (4H, м), 8,13 (1H, шс).

[00210]

Пример 7

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

[00211]

А) трет-бутил (3-(2,3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат

WSC (63,7 мл) добавляют к смеси 3-(3-бром-2-фторфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (105 г), гидрохлорида N, O-диметилгидроксиламина (31,1 г), ГОБт (43,1 г), ТЭА (48,5 мл) и ДМФ (580 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 ч, реакционную смесь выливают в наполовину насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и

перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин с получением кристаллов, которые собирают фильтрацией и последовательно промывают водой, 2-пропанолом и ИРЕ. Смесь полученного твердого вещества, (3-фторфенил)бороновой кислоты (48,7 г), XPhos Pd G3 (2,45 г), 2 М водного раствора фосфата калия (435 мл) и ТГФ (537 мл) перемешивают при 70°C в течение 1 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь выливают в наполовину насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, пропускают через слой NH силикагеля (элюируют EtOAc) и концентрируют при пониженном давлении с получением кристаллов, которые собирают фильтрацией и промывают ИРЕ с получением указанного в заголовке соединения (92,8 г).

МС, найдено: 321,0.

[00212]

В) трет-бутил {3-(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-[метокси(метил)амино]-1-оксопропан-2-ил}[(4-метоксифенил)метил]карбамат

К перемешиваемой суспензии трет-бутил (3-(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (77,0 г) в ДМФ (366 мл) добавляют NaN (60% в масле) (9,52 г) при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин при комнатной температуре, туда добавляют альфа-хлор-4-метокситолуол (49,7 мл) и йодид тетрабутиламиния (6,76 г) при 0°C. Через 1,5 ч при комнатной температуре, реакцию смесь выливают в перемешиваемую смесь EtOAc и 5% KHSO₄ водный раствор при 0°C и органический слой отделяют. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (83 г).

МС, найдено: 441,2.

[00213]

С) трет-бутил [1-(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-оксопропан-2-ил][(4-метоксифенил)метил]карбамат

Алюмогидрид лития (0,983 г) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил {3-(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-[метокси(метил)амино]-1-оксопропан-2-ил}[(4-метоксифенил)метил]карбамата (10 г) в Et₂O (83 мл) при -78°C. Смесь нагревают до 0°C. Через 0,5 ч, реакцию смесь гасят EtOAc (3,61 мл) сохраняя температуру реакционной смеси ниже 10°C и раствор бисульфата калия (6,30 г) в воде (83 мл) добавляют к смеси. Смесь экстрагируют Et₂O. Органический слой отделяют, промывают водой и смесью насыщенного раствора соли и водного раствора гидрокарбоната натрия, и пропускают через слой силикагеля (элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (8,43 г).

МС, найдено: 426,0.

[00214]

Д) этил 4-{(трет-бутоксикарбонил)[(4-метоксифенил)метил]амино}-2,4,5-

тридеокси-5-(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2-дифторпентонат

Хлортриметилсилан (0,305 мл) добавляют к перемешиваемой суспензии цинка (2,75 г) в ТГФ (24 мл) при комнатной температуре. Через 10 мин, этил 2-бром-2,2-дифторацетат (3,08 мл) добавляют к смеси при охлаждении на водяной бане, сохраняя температуру реакционной смеси ниже 40°C. Через 10 мин, раствор трет-бутил [1-(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-оксопропан-2-ил][(4-метоксифенил)метил]карбамат (5,78 г) в ТГФ (6 мл) добавляют к смеси при комнатной температуре. Через 1,5 ч, реакционную смесь выливают в перемешивают смесью 10% KHSO₄ водного раствора (60 мл) и EtOAc (120 мл). Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,71 г).

МС, найдено: 550,1

[00215]

Е) 5-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пирролидин-2-он

4 М HCl/ЦПМЭ (30,1 мл) добавляют к раствору этил 4-{(трет-бутоксикарбонил)[(4-метоксифенил)метил]амино}-2,4,5-тридеокси-5-(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2-дифторпентоната (7,28 г) в EtOH (3,8 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаточное масло растворяют в EtOH (38 мл) и туда добавляют DIPEA (6,28 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при 80°C в течение 0,5 ч, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток выливают в воду, и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (5,00 г).

МС: [M+H]⁺ 460,2.

[00216]

Ф) 5-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-2-он

Цериевый нитрат аммония (14,0 г) в воде (15,9 мл) добавляют к раствору 5-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пирролидин-2-она (5,85 г) в CH₃CN (47,7 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и разбавляют EtOAc. Нерастворимый продукт удаляют фильтрацией, и фильтрат экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,80 г).

МС: [М-Н]⁺ 338,2.

[00217]

Г) трет-бутил 2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат

0,9 М комплекс боран-ТГФ (37,3 мл) добавляют по каплям к раствору 5-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-2-она (3,80 г) в ТГФ (37,3 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при 60°C в течение 3 ч, реакционную смесь гасят добавлением по каплям воды при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют EtOH (25 мл) и 1 М хлористоводородной кислоты (125 мл) и смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно выливают в ледяной насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (250 мл) и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток смешивают с гидрокарбонатом натрия (0,941 г), ТГФ (28,0 мл) и водой (28,0 мл), и Вос₂О (2,83 мл) добавляют к смеси при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 ч. Смесь выливают в воду при комнатной температуре и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаточное масло очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,00 г).

МС, найдено: 326,2.

[00218]

Н) рац-трет-бутил (2S,3S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-3-[(трифторметансульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилат

Трифторметансульфоновый ангидрид (3,16 мл) добавляют к раствору трет-бутил 2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (4,0 г) и пиридина (3,80 мл) в Et₂O (47,0 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 ч, смесь гасят водой при комнатной температуре и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Органический слой очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,22 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,50 (9H, c), 2,74-2,99 (1H, м), 3,33-3,51 (1H, м), 3,72-4,02 (2H, м), 4,33-4,49 (1H, м), 4,86-5,02 (1H, м), 7,03-7,13 (1H, м), 7,17-7,32 (4H, м), 7,33-7,47 (2H, м).

[00219]

И) рац-трет-бутил (2S,3R)-3-азидо-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

Азид тетра-н-бутиламмония (24,9 г) добавляют к раствору рац-трет-бутил (2S,3S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-3-[(трифторметансульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (24,4 г) в CH₃CN (292 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при 80°C в течение 1 ч, реакционную смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаточное масло очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (19,5 г).

МС, найдено: 351,0.

[00220]

Ј) рац-трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

Раствор рац-трет-бутил (2S,3R)-3-азидо-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (19,5 г) в MeOH (433 мл) гидрируют в присутствии 20% Pd(OH)₂ на угле (50% влажный) (1,95 г) при комнатной температуре при обычном давлении в течение 1 ч. После удаления катализатора с помощью фильтрации получают, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаточное масло очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (16,5 г).

МС, найдено: 369,0.

[00221]

К) трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

Оптическое разделение рац-трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (16,5 г) проводят с применением препаративной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK AD, подвижная фаза: гексан/EtOH/диэтиламин=900/100/1 (об./об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (7,32 г) с более коротким временем удержания (Колонка: CHIRALPAK AD-H, подвижная фаза: гексан/EtOH/диэтиламин=900/100/1(об./об./об.)).

МС, найдено: 369,1.

[00222]

Л) трет-бутил (2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилат

Метансульфоновый ангидрид (185 мг) добавляют к перемешиваемой смеси трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (300 мг) и ТЭА (0,296 мл) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь прямо очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (309 мг).

МС: [М-Н]⁺ 501,1.

[00223]

М) гидрохлорид N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (309 мг) и 4 М НСl/EtOAc (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляют EtOAc. Полученное твердое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (230 мг).

МС: [М-Н]⁺ 401,0.

[00224]

Н) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

Смесь гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида (40 мг) и DIPEA (0,079 мл) в ТГФ (1,09 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. К суспензии добавляют по каплям альфа-ацетоксиизобутирилхлорид (0,159 мл) при 0°C и смесь перемешивают в течение ночи при той же температуре. К смеси добавляют воду (0,729 мл) и 4М водный раствор гидроксида лития (0,228 мл), и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (41 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,95-1,34 (6H, м), 2,61-2,75 (1H, м), 2,96-3,10 (4H, м), 4,10-4,47 (2H, м), 4,60-4,81 (1H, м), 4,84-5,01 (1H, м), 5,28(1H, с), 7,08-7,18 (1H, м), 7,20-7,28 (1H, м), 7,31-7,41 (4H, м), 7,47-7,56 (1H, м), 8,14 (1H, шс).

[00225]

Пример 8

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3R)-2-((2,3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)этансульфонамида (57 мг) и DIPEA (81 мг) в ТГФ (2 мл) добавляют 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-илацетат (31,1 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляют воду (1 мл) и 4 М водный раствор гидроксида лития (0,314 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После азеотропного выпаривания с толуолом, остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (17,0 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,87-1,43 (9H, м), 2,60-2,77 (1H, м), 2,97-3,17 (3H, м),

4,07-5,01 (3H, м), 5,27 (1H, с), 7,03-7,62 (8H, м), 8,14 (1H, шс).

[00226]

Пример 13

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида (29 мг), DIPEA (42,7 мг) и 1-гидроксициклобутан-1-карбоновой кислоты (9,21 мг) в ТГФ (4 мл) добавляют ГАТУ (37,7 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (29,0 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,02-1,17 (1H, м), 1,44-1,66 (1H, м), 1,79-2,04 (2H, м), 2,16-2,42 (2H, м), 2,65-2,84 (1H, м), 2,95-3,10 (4H, м), 3,91-4,11 (1H, м), 4,25-4,53 (2H, м), 4,82-4,96 (1H, м), 5,95 (1H, с), 7,09-7,42 (6H, м), 7,45-7,59 (1H, м), 8,19 (1H, шс).

[00227]

Пример 21

N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

[00228]

А) трет-бутил (S)-(3-(3-хлорфенил)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат

К смеси (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-хлорфенил)пропановой кислоты (25,3 г), DIPEA (27,3 г) и ГАТУ (35,3 г) в ТГФ (250 мл) добавляют N, O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (12,4 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь разбавляют EtOAc (250 мл). Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл) при комнатной температуре. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (28,5 г).

МС, найдено: 243,0.

[00229]

В) трет-бутил (S)-(3-(3-хлорфенил)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(4-метоксибензил)карбамат

К смеси трет-бутил (S)-(3-(3-хлорфенил)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (13,7 г) в ДМФ (80 мл) добавляют гидрид натрия (2,08 г) при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин при комнатной температуре, туда добавляют 1-

(хлорметил)-4-метоксибензол (12,5 г) и йодид тетрабутиламмония (1,48 г) при 0°C. После перемешивания 1,5 ч при комнатной температуре, реакционную смесь выливают в перемешивают смесь EtOAc (200 мл) и 5% KHSO₄ водным раствором (100 мл) при 0°C и органический слой отделяют. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (18,3 г).

МС: [M+H]⁺ 463,1.

[00230]

С) трет-бутил [(2S)-1-(3-хлорфенил)-3-оксопропан-2-ил][(4-метоксифенил)метил]карбамат

Алюмогидрид лития (III) (2,10 г) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-(3-(3-хлорфенил)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(4-метоксибензил)карбамата (18,3 г) в Et₂O (150 мл) при -78°C. Смесь нагревают до 0°C. Через 0,5 ч, реакционную смесь гасят EtOAc (6,97 г) и раствором гидросульфата калия (13,5 г) в воде (150 мл). И затем туда добавляют EtOAc и воду. Органический слой отделяют, промывают водой и смесью насыщенного раствора соли и водного раствора гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (12,8 г).

МС: [M-H]⁻ 402,1.

[00231]

D) этил (4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)(4-метоксибензил)амино)-5-(3-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипентаноат

К перемешиваемой смеси цинка (0,456 г) в ТГФ (6 мл) добавляют хлортриметилсилан (0,051 г) при комнатной температуре. Через 5 мин, этил 2-бром-2,2-дифторацетат (0,945 г) добавляют к смеси при охлаждении на водяной бане. Через 10 мин, раствор трет-бутил [(2S)-1-(3-хлорфенил)-3-оксопропан-2-ил][(4-метоксифенил)метил]карбамата (0,94 г) в ТГФ (2 мл) добавляют к смеси при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в перемешиваемую смесь 10% водного раствора лимонной кислоты и EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (1,11 г).

МС, найдено: 472,1.

[00232]

Е) гидрохлорид этил (4S)-5-(3-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидрокси-4-((4-метоксибензил)амино)пентаноата

К смеси этил (4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)(4-метоксибензил)амино)-5-(3-

хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипентаноата (1,11 г) в EtOH (3 мл) добавляют 4 М HCl/ЦПМЭ раствор (5,26 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Выпаривание дает указанное в заголовке соединение (0,976 г).

МС: $[M+H]^+$ 428,0.

[00233]

F) (5S)-5-[(3-хлорфенил)метил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пирролидин-2-он

К смеси гидрохлорида этил (4S)-5-(3-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидрокси-4-((4-метоксибензил)амино)пентаноата (0,976 г) в EtOH (5 мл) добавляют DIPEA (2,72 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После выпаривания растворителя, остаток выливают в воду и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (0,770 г).

МС: $[M-H]^-$ 380,1.

[00234]

G) (5S)-5-[(3-хлорфенил)метил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пирролидин-2-он

К смеси (5S)-5-[(3-хлорфенил)метил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пирролидин-2-она (0,77 г) в CH_3CN (7 мл) и воде (2,33 мл) добавляют нитрат аммония церия(IV) (2,21 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасят насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,460 г).

МС: $[M-H]^-$ 260,0.

[00235]

H) (2S)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ол

К смеси (5S)-5-[(3-хлорфенил)метил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пирролидин-2-она (3,45 г) в ТГФ (40 мл) добавляют 0,9 М раствор комплекса борана-ТГФ/ТГФ (44,0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 60°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Смесь гасят водой при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют EtOH (10 мл) и 1 М хлористоводородной кислоты (50 мл) и смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч. Гидрокарбонат натрия осторожно добавляют к реакционной смеси на ледяной бане для доведения pH раствора до 8. Выпаривание дает указанное в заголовке соединение (3,27 г).

МС, найдено: 247,9.

[00236]

I) трет-бутил (2S)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат

К неочищенной смеси (2S)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ола (2,27 г) и ТЭА (1,86 г) в ТГФ (30 мл) добавляют Wos_2O (3,00 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 ч. После выпаривания, смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,84 г).

МС, найдено: 247,9.

[00237]

J) трет-бутил (2S,3S)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-3-[(трифторметансульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилат

Трифторметансульфоновый ангидрид (406 мкл) добавляют к раствору трет-бутил (2S)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (420 мг) и пиридина (488 мкл) в Et_2O (6,04 мл) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч и затем при 40°C в течение 2 ч, смесь гасят водой при комнатной температуре и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Органический слой очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (410 мг).

МС, найдено: 379,9.

[00238]

K) трет-бутил (2S,3R)-3-азидо-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил (2S,3S)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-3-[(трифторметансульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (2,43 г) в CH_3CN (20 мл) добавляют азид тетрабутиламмония (2,16 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Смесь гасят водой при 0°C и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (1,85 г).

МС, найдено: 272,9.

[00239]

L) трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил (2S,3R)-3-азидо-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-

дифторпирролидин-1-карбоксилата (1,57 г) в ТГФ (20 мл) добавляют PPh_3 (1,33 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 50°C в течение 15 ч. После выпаривания, остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан). Остаток далее очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IA, подвижная фаза: гексан/EtOH/диэтиламин=650/350/1(об./об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (1,13 г) с более коротким временем удержания (Колонка: CHIRALPAK IA, подвижная фаза: гексан/EtOH/диэтиламин=650/350/1 (об./об./об.)).

МС, найдено: 291,1.

[00240]

М) трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилат

Метансульфоновый ангидрид (166 мг) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (165 мг) и ТЭА (0,199 мл) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре. Через 0,5 ч, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (186 мг).

МС: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 423,1.

[00241]

Н) трет-бутил (2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (186 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (92 мг), XPhos Pd G3 (37,1 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (1,31 мл) в ДМЭ (1,46 мл) перемешивают в течение ночи при 90°C. Смесь очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (205 мг).

МС: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 483,2.

[00242]

О) гидрохлорид N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (205 мг) и 4 М HCl/ЦПМЭ раствора (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (175 мг).

МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385,0.

[00243]

Р) N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

ГАТУ (43,4 мг) добавляют к раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-

фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамида (40 мг), бицикло[1,1,1]пентан-1-карбоновой кислоты (12,8 мг) и ТЭА (0,066 мл) в ДМФ (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в сухой атмосфере в течение 30 мин. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (32,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,21-1,76 (3H, м), 1,98-3,18 (9H, м), 3,70-5,01 (5H, м), 6,97-7,53 (8H, м).

[00244]

Пример 25

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (35 мг), м-толилбороновой кислоты (16,6 мг), XPhos Pd G3 (6,91 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (245 мкл) в ТГФ (408 мкл) перемешивают при 90°C в течение 1 ч. Смесь очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (33,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,97-1,23 (6H, м), 2,36 (3H, с), 2,61-2,71 (1H, м), 2,99 (3H, с), 3,00-3,08 (1H, м), 4,08-4,45 (2H, м), 4,58-5,02 (2H, м), 5,28 (1H, с), 7,05-7,15 (1H, м), 7,17-7,22 (1H, м), 7,24-7,39 (5H, м), 8,05-8,23 (1H, м).

[00245]

Пример 26

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2R)-оксолане-2-карбонил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

ГАТУ (43,4 мг) добавляют к раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамида (40 мг), (R)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (13,2 мг) и ТЭА (0,066 мл) в ДМФ (0,5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в сухой атмосфере в течение 30 мин. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc, затем NH силикагелем, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (39,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,54-1,81 (3H, м), 1,88-2,06 (1H, м), 2,62-3,14 (5H, м), 3,41-4,76 (7H, м), 7,12-7,23 (1H, м), 7,29-7,44 (2H, м), 7,45-7,57 (4H, м), 7,59-7,76 (1H, м),

8,14-8,30 (1H, м).

[00246]

Пример 35

N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

[00247]

А) трет-бутил (2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (90 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (50,2 мг), XPhos Pd G3 (17,9 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (635 мкл) в ДМЭ (1,06 мл) перемешивают в течение ночи при 90°C. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (104 мг).

МС, найдено: 403,0.

[00248]

В) гидрохлорид N-{(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (104 мг) и 4 М HCl/ЦПМЭ раствора (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (85 мг).

МС: [M+H]⁺ 403,0.

[00249]

С) N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида (20,0 мг) и изомасляной кислоты (5,09 мкл) в ДМФ (1,5 мл) добавляют ГАТУ (26,0 мг) и DIPEA (0,032 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (19,7 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,11-0,98 (6H, м), 1,82-1,91 (1H, м), 2,54-3,15 (5H, м), 3,81-4,25 (2H, м), 4,37-4,70 (2H, м), 7,16-7,84 (7H, м), 8,23 (1H, шс).

[00250]

Пример 44

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

[00251]

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

Смесь гидрохлорида N-((2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)метансульфонамида (200 мг) и DIPEA (456 мкл) в ТГФ (3,16 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. К суспензии добавляют по каплям альфа-ацетоксиизобутирилхлорид (92 мкл) при 0°C и смесь перемешивают в течение ночи при той же температуре. К смеси добавляют воду (2,11 мл) и 4М водный раствор гидроксида лития (1,32 мл) и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (184 мг).

МС: [M+H]⁺ 429,0.

[00252]

В) N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (24 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (17,1 мг), XPhos Pd G3 (9,47 мг), ацетата калия (11,0 мг) и толуола (1 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 4 ч. Смесь гасят водой при комнатной температуре и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. The смесь полученного остатка, карбоната цезия (58,6 мг), 1-хлор-3-йодбензола (0,011 мл), PdCl₂(dppf) (8,78 мг) и ДМЭ (1 мл)/воды (0,300 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном). Полученное твердое вещество очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (7,50 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,93-1,28 (6H, м), 2,61-2,74 (1H, м), 2,93-3,12 (4H, м), 4,10-4,48 (2H, м), 4,57-4,81 (1H, м), 4,84-5,02 (1H, м), 5,29(1H, с), 7,10-7,18 (1H, м), 7,29-7,39 (2H, м), 7,42-7,53 (3H, м), 7,57 (1H, с), 8,16 (1H, шс).

[00253]

Пример 45

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания

К раствору гидрохлорида N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор[1,1'-бифенил]-3-

ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (40,4 мг) и оксетан-2-карбоновой кислоты (9,33 мкл) в ДМФ (3 мл) добавляют ГАТУ (53,0 мг) и DIPEA (0,065 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (12,1 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,19-1,33 (3H, м), 2,20-2,44 (1H, м), 2,60-3,15 (5H, м), 3,80-5,22 (7H, м), 7,11-7,57 (8H, м), 8,09-8,29 (1H, м).

[00254]

Пример 46

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания

К раствору гидрохлорида N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (40,4 мг) и оксетан-2-карбоновой кислоты (9,33 мкл) в ДМФ (3 мл) добавляют ГАТУ (53,0 мг) и DIPEA (0,065 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (13,3 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,15-1,43 (3H, м), 1,95-2,41 (1H, м), 2,61-3,22 (5H, м), 3,76-5,13 (7H, м), 7,11-7,61 (8H, м), 8,13-8,38 (1H, м).

[00255]

Пример 50

N-[(2S,3R)-2-[[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания

[00256]

А) трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

Этансульфонилхлорид (0,065 мл) добавляют к смеси трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (158 мг), ТЭА (0,127 мл), ДМАП (11,2 мг) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь гасят насыщенным раствором соли и концентрируют при пониженном давлении. Остаточное масло очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (198 мг).

МС, найдено: 338,9.

[00257]

В) гидрохлорид N-{(2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (191 мг) и 4 М HCl/ЦПМЭ раствора (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (149 мг).

МС: [M+H]⁺ 338,9.

[00258]

С) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (145 мг) и оксетан-2-карбоновой кислоты (0,049 мл) в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (220 мг) и DIPEA (0,270 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (125 мг).

МС: [M+H]⁺ 423,0.

[00259]

Д) N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида (52,7 мг), фенилбороновой кислоты (30,4 мг), XPhos Pd G3 (10,6 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,374 мл) в ДМЭ (1 мл) перемешивают в течение ночи при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры, раствор разбавляют EtOAc и сушат над сульфатом натрия. После удаления растворителя при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) и затем препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (8,7 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,01-1,29 (3H, м), 2,53-3,18 (6H, м), 3,75-5,29 (7H, м), 7,20-7,76 (9H, м), 8,18 (1H, д, J=9,8 Гц).

[00260]

Пример 51

N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида (52,7 мг), фенилбороновой кислоты (30,4

мг), XPhos Pd G3 (10,6 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,374 мл) в ДМЭ (1 мл) перемешивают в течение ночи при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры, раствор разбавляют EtOAc и сушат над сульфатом натрия. После удаления растворителя при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) и затем препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (11,4 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,01-1,32 (3H, м), 1,75-2,28 (1H, м), 2,52-3,23 (5H, м), 3,73-5,22 (7H, м), 7,18-7,71 (9H, м), 8,07-8,36 (1H, м).

[00261]

Пример 52

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида (50,9 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (33,7 мг), XPhos Pd G3 (10,2 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,361 мл) в ДМЭ (1 мл) перемешивают в течение ночи при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры, раствор разбавляют EtOAc и сушат над сульфатом натрия. После удаления растворителя при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) и затем препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (9,6 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,03-1,25 (3H, м), 2,52-3,19 (6H, м), 3,84-5,25 (7H, м), 7,11-7,82 (8H, м), 8,07-8,30 (1H, м).

[00262]

Пример 56

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

[00263]

А) гидрохлорид N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (580 мг) и 4 М раствор гидрохлорида в ЦПМЭ (10 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Нерастворимое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (464 мг).

МС, найдено:356,9.

[00264]

В) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (200 мг), оксетан-2-карбоновой кислоты (78

мг) и ДМФ (3 мл) добавляют ГАТУ (290 мг) и DIPEA (263 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, к смеси добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (147 мг).

МС: $[M+H]^+$ 441,0.

[00265]

С) N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида (147 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (105 мг), XPhos Pd G3 (28,2 мг), 1 М водного раствора фосфата калия (1,00 мл) и ДМЭ (2 мл) перемешивают при 70°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан). Полученное твердое вещество кристаллизуют из EtOAc/гексана с получением указанного в заголовке соединения (101 мг) с более коротким временем удержания.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,18-1,33 (3H, м), 2,26-2,45 (1H, м), 2,58-2,83 (2H, м), 2,95-3,22 (3H, м), 3,74-5,20 (7H, м), 7,14-7,52 (6H, м), 8,21 (1H, шс).

[00266]

Пример 66

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

[00267]

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (160 мг) и DIPEA (0,352 мл) в ТГФ (2 мл) добавляют альфа-ацетоксиизобутирилхлорид (0,071 мл) при 0°C и смесь перемешивают при той же температуре в течение 10 мин. К смеси добавляют воду (1 мл) и 4М водный раствор гидроксида лития (1,02 мл) и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (172 мг).

МС: $[M+H]^+$ 443,0.

[00268]

В) N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-

бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида (20 мг), (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты (14,3 мг), XPhos Pd G3 (7,64 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,135 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемешивают при 90°C в герметично закрытой пробирке в течение 6 ч. Смесь очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (19,2 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,30-1,43 (9H, м), 2,05-3,25 (5H, м), 3,99-4,53 (3H, м), 4,87 (1H, д, J=9,1 Гц), 4,99-5,33 (1H, м), 7,07-7,30 (5H, м), 7,35-7,48 (1H, м).

[00269]

Пример 67

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида (20 мг), (2,5-дифторфенил)бороновой кислоты (14,3 мг), XPhos Pd G3 (7,64 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,135 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемешивают при 90°C в герметично закрытой пробирке в течение 6 ч. Смесь очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (17,4 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,28-2,66 (10H, м), 2,87-3,22 (4H, м), 3,94-4,57 (3H, м), 4,86 (1H, д, J=10,6 Гц), 4,99-5,30 (1H, м), 6,99-7,24 (5H, м), 7,35-7,48 (1H, м).

[00270]

Пример 68

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

[00271]

А) N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида (75 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (51,6 мг), XPhos Pd G3 (28,7 мг) и ацетата калия (33,2 мг) в толуоле (1 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (151 мг).

МС: [M+H]⁺ 535,2.

[00272]

В) N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксaborолан-2-ил)фенил]метил}-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида (0,022 г), карбоната цезия (0,040 г), 1-хлор-3-йодбензола (7,65 мкл), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6,02 мг) и ДМЭ (0,5 мл)/воды (0,150 мл) перемешивают в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Смесь очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (0,017 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,31-1,42 (9H, м), 2,21-2,58 (1H, м), 2,86-3,18 (4H, м), 3,99-4,53 (3H, м), 4,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 5,01-5,29 (1H, м), 7,14-7,22 (1H, м), 7,27-7,44 (5H, м), 7,47-7,56 (1H, м).

[00273]

Пример 73

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

[00274]

А) трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (200 мг), ТЭА (166 мг) и ТГФ (5 мл) добавляют метансульфоновый ангидрид (143 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (244 мг).

МС: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 441,1.

[00275]

В) гидрохлорид N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (360 мг) и 4 М раствор гидрохлорида в ЦПМЭ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (300 мг).

МС, найдено: 342,9.

[00276]

С) N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида (300 мг), ТЭА (400 мг), (2R)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (110 мг) и ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (361 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, к смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и

концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан). Полученное твердое вещество промывают IPE с получением указанного в заголовке соединения (350 мг).

МС: $[M+H]^+$ 441,0.

[00277]

D) N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид

Смесь N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил} метансульфонамида (30 мг), фенолбороновой кислоты (12,5 мг), 1 М водного раствора фосфата калия (0,204 мл), XPhos Pd G3 (5,76 мг) и ТГФ (0,340 мл) перемешивают при 90°C в течение 1 ч. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,37-2,08 (4H, м), 2,60-3,12 (5H, м), 3,31-4,95 (7H, м), 7,08-7,55 (8H, м), 8,14-8,29 (1H, м).

[00278]

Пример 76

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (35,0 мг) и 1-гидроксициклобутан-1-карбоновой кислоты (9,50 мкл) в ДМФ (1,5 мл) добавляют ГАТУ (47,4 мг) и DIPEA (0,058 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (23,5 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,79-2,12 (4H, м), 2,51-2,62 (2H, м), 2,87 (3H, с), 2,92-3,14 (2H, м), 3,93-4,13 (1H, м), 4,19-4,41 (2H, м), 4,97-5,13 (2H, м), 7,16-7,21 (1H, м), 7,27-7,54 (8H, м).

[00279]

Пример 77

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (35,0 мг) и изомасляной кислоты (0,012 мл) в ДМФ (1,5 мл) добавляют ГАТУ (47,4 мг) и DIPEA (0,058 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом

магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (33,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,45-1,15 (6H, м), 1,94-2,49 (1H, м), 2,74-3,17 (5H, м), 3,72-4,02 (1H, м), 4,28-4,60 (2H, м), 4,87-5,19 (1H, м), 7,09-7,24 (2H, м), 7,29-7,54 (6H, м).

[00280]

Пример 78

N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (35,0 мг) и бицикло[1,1,1]пентан-1-карбоновой кислоты (9,17 мкл) в ДМФ (1,5 мл) добавляют ГАТУ (47,4 мг) и DIPEA (0,058 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (33,2 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,78-1,91 (2H, м), 2,10 (4H, с), 2,26-2,51 (1H, м), 2,77-3,12 (5H, м), 3,92-4,08 (1H, м), 4,17-4,44 (1H, м), 4,71-5,20 (2H, м), 7,11-7,24 (2H, м), 7,27-7,55 (7H, м).

[00281]

Пример 79

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания

К раствору гидрохлорида N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (110 мг) и оксетан-2-карбоновой кислоты (0,026 мл) в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (149 мг) и DIPEA (0,183 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) и затем препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (33,2 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,23-2,47 (1H, м), 2,61-3,09 (6H, м), 3,72-5,19 (7H, м), 7,11-7,56 (8H, м), 8,23 (1H, шс).

[00282]

Пример 81

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида (100 мг) и оксетан-2-карбоновой кислоты (0,023 мл) в ДМФ (2 мл) добавляют ГАТУ (130 мг) и DIPEA (0,159 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (41 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,30-2,47 (1H, м), 2,64-2,78 (2H, м), 2,96-3,10 (4H, м), 3,75-5,19 (7H, м), 7,11-7,57 (7H, м), 8,14-8,32 (1H, м).

[00283]

Пример 87

N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

[00284]

А) N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида (157 мг), бицикло[1,1,1]пентан-1-карбоновой кислоты (55,7 мг), ТЭА (209 мг) и ДМФ (4 мл) добавляют ГАТУ (236 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, к смеси добавляют воду и нерастворимое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (180 мг).

МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437,0.

[00285]

В) N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

Смесь N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида (180 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (130 мг), XPhos Pd G3 (69,8 мг), 1 М водного раствора фосфата калия (1,24 мл) и ДМЭ (3 мл) перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) и затем колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан). Полученный остаток кристаллизуют из этанол/воды с получением указанного в заголовке соединения (121 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,20-1,68 (2H, м), 1,90 (4H, с), 2,08-2,40 (1H, м), 2,61-2,77 (1H, м), 2,90-3,16 (4H, м), 3,70-4,31 (2H, м), 4,37-4,86 (2H, м), 7,08-7,57 (6H, м), 8,02-8,30 (1H, м).

[00286]

Пример 88

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

[00287]

А) трет-бутил (2S,3R)-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (97 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (46,4 мг), XPhos Pd G3 (18,7 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,663 мл) в ТГФ (1 мл) нагревают при 80°С в атмосфере азота в течение 3 ч. Смесь очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг).

МС: [M-H]⁻ 497,2.

[00288]

В) гидрохлорид N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилата (100 мг) и 4 М HCl/ЦПМЭ раствора (5 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (86 мг).

МС: [M+H]⁺ 399,0.

[00289]

С) N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

ГАТУ (22,7 мг) добавляют к раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида (20 мг), (R)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (6,94 мг) и ТЭА (0,032 мл) в ДМФ (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в сухой атмосфере в течение 30 мин. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (18,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,03-2,06 (7H, м), 2,66-3,14 (4H, м), 3,41-4,74 (7H, м), 7,10-7,74 (8H, м), 8,07-8,31 (1H, м).

[00290]

Пример 91

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

[00291]

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида (188 мг), оксетан-2-карбоновой кислоты (60,7 мг), ТЭА (251 мг) и ДМФ (4 мл) добавляют ГАТУ (283 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, к смеси добавляют воду и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) и затем колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) и затем ВЭЖХ (колонок: L-Колонка2 ODS (3,0 мм ВД×50 мм, 3 мкм), подвижная фаза: вода/CH₃CN (содержащая 5 мМ ацетат аммония)) с получением указанного в заголовке соединения (65,2 мг) с более коротким временем удержания.

МС: [M+H]⁺ 426,9.

[00292]

В) N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (30 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (22,2 мг), XPhos Pd G3 (11,9 мг), 1 М водного раствора фосфата калия (0,211 мл) и ТГФ (0,5 мл) перемешивают при 90°C в течение 4 ч. Смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) и перекристаллизовывают из EtOAc/гексана с получением указанного в заголовке соединения (27,6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,77-3,25 (7H, м), 3,68-3,92 (1H, м), 4,16-4,98 (5H, м), 5,01-5,21 (2H, м), 6,76-6,87 (1H, м), 7,01-7,10 (2H, м), 7,16-7,50 (3H, м).

[00293]

Пример 92

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

ГАТУ (43,7 мг) добавляют к раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамида (35 мг), оксетан-2-карбоновой кислоты (9,39 мг) и ТЭА (0,053 мл) в ДМФ (0,5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и затем к смеси добавляют еще оксетан-2-карбоновую кислоту (9,39 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (10,4 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,31-3,21 (7H, м), 3,77-4,66 (6H, м), 4,96-5,11 (2H, м), 6,75-6,89 (1H, м), 6,99-7,15 (2H, м), 7,17-7,47 (3H, м).

[00294]

Пример 94

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (15,2 мг), DIPEA (21,7 мг) и ТГФ (0,5 мл) добавляют 2-метилпропаноилхлорид (5,36 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, к смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (13,6 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,17-0,92 (6H, м), 1,22-1,35 (3H, м), 1,79-2,48 (1H, м), 2,60-2,77 (1H, м), 2,97-3,24 (3H, м), 3,70-4,22 (2H, м), 4,35-4,93 (2H, м), 7,03-7,65 (7H, м), 8,01-8,45 (1H, м).

[00295]

Пример 97

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

ГАТУ (20,46 мг) добавляют к раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида (18 мг), изомасляной кислоты (5,47 мг) и ТЭА (0,029 мл) в ДМФ (0,5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в сухой атмосфере в течение 30 мин. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (12,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,11-1,38 (9H, м), 1,75-2,04 (1H, м), 2,52-2,92 (2H, м), 2,96-3,12 (1H, м), 3,15-3,24 (1H, м), 3,81-4,22 (2H, м), 4,35-4,65 (2H, м), 7,12-7,79 (8H, м), 8,10-8,30 (1H, м).

[00296]

Пример 98

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида (20 мг) и изомасляной кислоты (3,95 мкл) в

ДМФ (0,5 мл) добавляют ГАТУ (26,0 мг) и DIPEA (0,032 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,17-0,92 (6H, м), 1,11-1,94 (1H, м), 2,58-3,22 (5H, м), 3,65-4,26 (2H, м), 4,36-4,89 (2H, м), 7,06-7,57 (7H, м), 8,13-8,34 (1H, м).

[00297]

Пример 106

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (30 мг) и изомасляной кислоты (7,29 мг) в ДМФ (0,5 мл) добавляют ГАТУ (39,3 мг) и DIPEA (0,048 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (29,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,16-0,94 (6H, м), 1,19-1,95 (4H, м), 2,59-2,80 (1H, м), 2,97-3,25 (3H, м), 3,65-4,21 (2H, м), 4,33-4,89 (2H, м), 7,05-7,55 (8H, м), 8,03-8,43 (1H, м).

[00298]

Пример 116

N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

[00299]

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамид г (128 мг) и изомасляной кислоты (0,038 мл) в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (195 мг) и DIPEA (0,238 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (108 мг).

МС: $[M+H]^+$ 409,0.

[00300]

В) N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида (17 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (13,1 мг), XPhos Pd G3 (3,52 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,125 мл) в ДМЭ (1 мл) перемешивают в течение ночи при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры, раствор разбавляют EtOAc и сушат над сульфатом натрия. После удаления растворителя при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (18,2 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,12-0,98 (6H, м), 1,03-1,88 (4H, м), 2,53-3,24 (4H, м), 3,81-4,23 (2H, м), 4,36-4,63 (2H, м), 7,16-7,78 (7H, м), 8,12-8,32 (1H, м).

[00301]

Пример 121

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (17 мг), (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты (12,6 мг), XPhos Pd G3 (6,74 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,119 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемешивают при 90°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Смесь очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (15,3 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,67-3,30 (7H, м), 3,67-3,93 (1H, м), 4,18-5,20 (7H, м), 7,06-7,49 (6H, м).

[00302]

Пример 122

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (17 мг), (2,5-дифторфенил)бороновой кислоты (12,6 мг), XPhos Pd G3 (6,74 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,119 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемешивают при 90°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Смесь прямо очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (10,9 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,66-3,32 (7H, м), 3,64-3,91 (1H, м), 4,17-5,21 (7H, м), 6,99-7,17 (3H, м), 7,17-7,30 (2H, м), 7,32-7,49 (1H, м).

[00303]

Пример 124

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания

[00304]

А) трет-бутил (2S,3R)-3-[(циклопропансульфонил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилат

Циклопропансульфонилхлорид (0,081 мл) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил (2S,3R)-3-амино-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилата (130 мг) и ТЭА (0,178 мл) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при той же температуре в течение ночи, нагревают до 70°C и перемешивают в течение 1 ч. Дополнительный циклопропансульфонилхлорид (0,081 мл) и ТЭА (0,178 мл) добавляют к смеси, и смесь перемешивают в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг).

МС, найдено: 411,1.

[00305]

В) гидрохлорид N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид

Смесь трет-бутил (2S,3R)-3-[(циклопропансульфонил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилата (186 мг) и 4 М HCl/ЦПМЭ раствора (4,0 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (150 мг).

МС: [M+H]⁺ 411,1.

[00306]

С) N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания

К смеси гидрохлорида N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамида (80,0 мг), оксетан-2-карбоновой кислоты (29,3 мг), ГАТУ (117 мг) и ДМФ (2,0 мл) добавляют DIPEA (0,200 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагируют EtOAc/гексан. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном, затем NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (21,2 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,90-1,08 (3H, м), 1,21-1,33 (1H, м), 2,24-2,38 (1H, м), 2,54-2,81 (3H, м), 3,01-3,15 (1H, м), 3,70-5,22 (7H, м), 7,07-7,58 (8H, м), 8,05-8,42 (1H, м).

[00307]

Пример 129

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания

[00308]

А) трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(циклопропансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (100 мг), ТЭА (83 мг) и ТГФ (3 мл) добавляют циклопропансульфонилхлорид (96 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при 70°C и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг).

МС: [M-H]⁻ 467,0.

[00309]

В) гидрохлорид N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(циклопропансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (328 мг) и 4 М раствор гидрохлорида в ЦПМЭ (6 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Нерастворимое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (240 мг).

МС, найдено: 369,0.

[00310]

С) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания (полученный ВЭЖХ (колонок: L-Колонка2 ODS (3,0 мм ВД×50 мм, 3 мкм), подвижная фаза: вода/CH₃CN (содержащая 5 mM ацетата аммония)))

К смеси гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}циклопропансульфонамида (35 мг), оксетан-2-карбоновой кислоты (13,2 мг) и ДМФ (1,5 мл) добавляют ГАТУ (49,3 мг) и DIPEA (44,6 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, к смеси добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг).

МС: [M+H]⁺ 453,1.

[00311]

Д) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-

карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамида (10 мг) с более коротким временем удержания (полученный ВЭЖХ (колонка: L-Колонка2 ODS (3,0 мм ВД×50 мм, 3 мкм), подвижная фаза: вода/CH₃CN (содержащая 5 mM ацетата аммония))), (3-фторфенил)бороновой кислоты (6,18 мг), Xphos Pd G3(1,87 мг), 1 M водного раствора фосфата калия (0,066 мл) и ДМЭ (0,5 мл) перемешивают в течение ночи при 80°C. Смесь охлаждают до комнатной температуры и туда добавляют EtOAc. Смесь сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,91-1,21 (4H, м), 2,15-2,43 (1H, м), 2,71-3,04 (3H, м), 3,08-3,26 (1H, м), 3,68-3,88 (1H, м), 4,16-5,18 (7H, м), 7,03-7,25 (3H, м), 7,27-7,44 (4H, м).

[00312]

Пример 131

N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

[00313]

А) гидрохлорид N-{(2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (187 мг) и 4 M HCl/ЦПМЭ раствора (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (145 мг).

МС: [M+H]⁺ 325,0.

[00314]

В) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида (51,1 мг) и изомасляной кислоты (0,020 мл) в ДМФ (2 мл) добавляют ГАТУ (81 мг) и DIPEA (0,099 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (53,0 мг).

МС: [M+H]⁺ 395,0.

[00315]

С) N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (14,5 мг), (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты (11,6 мг), XPhos Pd G3 (3,11 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,110 мл) в ДМЭ (0,5 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (17,1 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,16-0,98 (6H, м), 1,78-2,36 (1H, м), 2,54-3,13 (5H, м), 3,75-4,72 (4H, м), 7,26-7,64 (7H, м), 8,10-8,36 (1H, м).

[00316]

Пример 133

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

[00317]

А) N-((2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

ГАТУ (283 мг) добавляют к раствору гидрохлорида N-((2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)метансульфонамида (188 мг), оксетан-2-карбоновой кислоты (60,7 мг) и ТЭА (0,345 мл) в ДМФ (4 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенный водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексан, затем NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (84,5 мг).

МС: [M+H]⁺426,9

[00318]

В) N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

Смесь N-((2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (20 мг), (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты (14,8 мг), XPhos Pd G3 (7,93 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,141 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемешивают при 90°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Смесь очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (10,1 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,31-3,22 (7H, м), 3,77-3,94 (1H, м), 4,01-4,20 (1H, м), 4,24-5,17 (6H, м), 7,06-7,48 (6H, м).

[00319]

Пример 144

N-{(2S,3R)-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид
[00320]

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (146 мг), циклопропанкарбоновой кислоты (47,8 мг) и ДМФ (4 мл) добавляют ГАТУ (211 мг) и DIPEA (191 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, к смеси добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (144 мг).

МС: [М-Н]⁺ 423,0.

[00321]

В) N-{(2S,3R)-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

К смеси N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамида (16,0 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (12,0 мг), 1 М водного раствора фосфата калия (0,116 мл) и ДМЭ (0,500 мл) добавляют XPhos Pd G3 (3,2 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при 90°C и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (15,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,43-1,49 (8H, м), 2,85-5,03 (9H, м), 6,72-7,61 (6H, м).

[00322]

Пример 145

N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид

[00323]

А) трет-бутил (2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилат

Смесь диметилсульфамоилхлорида (3 мл), трет-бутил (2S,3R)-3-амино-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (400 мг) и ДМАП (240 мг) перемешивают в течение ночи при 50°C в атмосфере азота. Реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг).

МС: [М-Н]⁺ 512,1.

[00324]

В) гидрохлорид N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерного диамида

Смесь 4 М HCl/ЦПМЭ раствора (12,2 мл) и трет-бутил (2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилата (500 мг) перемешивают в течение ночи при 45°C в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрируют и твердые вещества промывают EtOAc и фильтруют с получением указанного в заголовке соединения (435 мг).

МС: [M+H]⁺ 414,0.

[00325]

С) N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид

К раствору гидрохлорида N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерного диамида (20 мг), 1-гидроксициклобутанкарбоновой кислоты (5,16 мг) и DIPEA (7,76 мкл) в ДМФ (1 мл) добавляют ГАТУ (16,9 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (12,7 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,40-1,59 (1H, м), 1,74-1,91 (1H, м), 1,92-2,08 (2H, м), 2,47-2,60 (2H, м), 2,69-2,75 (6H, м), 2,89-3,02 (2H, м), 3,06-3,22 (1H, м), 3,90-4,07 (1H, м), 4,08-4,22 (1H, м), 4,22-4,43 (1H, м), 5,04 (2H, шс), 7,10-7,19 (1H, м), 7,24-7,38 (3H, м), 7,39-7,45 (2H, м), 7,48-7,53 (2H, м).

[00326]

Пример 146

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

[00327]

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (47,9 мг), изомасляной кислоты (20,2 мг), DIPEA (0,080 мл) и ДМФ (0,80 мл) добавляют ГАТУ (96,2 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (44,6 мг).

МС: $[M+H]^+$ 427,0.

[00328]

В) N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

К смеси N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида (15,9 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (12,0 мг), 1 М водного раствора фосфата калия (0,100 мл) и ДМЭ (0,300 мл) добавляют XPhos Pd G3 (3,0 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Смесь очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (13,4 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,52 (1H, д, $J=6,4$ Гц), 0,85-1,49 (8H, м), 1,82-5,09 (10H, м), 6,75-7,55 (6H, м).

[00329]

Пример 147

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

К смеси N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида (14,5 мг), (2,5-дифторфенил)бороновой кислоты (10,0 мг), 1 М водного раствора фосфата калия (0,100 мл) и ДМЭ (0,300 мл) добавляют XPhos Pd G3 (3,0 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при 90°C. Дополнительно, к смеси добавляют (2,5-дифторфенил)бороновую кислоту (10,0 мг) и XPhos Pd G3 (3,0 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 120°C в течение 20 мин при облучении микроволнами. Смесь очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (9,70 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,53 (1H, д, $J=6,5$ Гц), 0,83-1,48 (8H, м), 1,90-5,01 (10H, м), 6,98-7,55 (6H, м).

[00330]

Пример 171

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамида (44,3 мг), изомасляной кислоты (15 мкл), DIPEA (50 мкл) и ДМФ (0,80 мл) добавляют ГАТУ (60,0 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с

получением указанного в заголовке соединения (30,6 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,52 (1H, д, $J=6,5$ Гц), 0,76-1,39 (9H, м), 1,84-5,16 (9H, м), 6,98-7,54 (8H, м).

[00331]

Пример 202

N-{(2S,3R)-1-(циклопропанкарбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамида (15 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (9,88 мг), XPhos Pd G3 (2,99 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,106 мл) в ДМЭ (1 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (17,1 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,05-1,49 (8H, м), 2,86-5,01 (9H, м), 7,04-7,44 (7H, м).

[00332]

Пример 205

N-{(2S,3R)-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамида (13 мг), фенилбороновой кислоты (7,46 мг), XPhos Pd G3 (2,59 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,092 мл) в ДМЭ (1 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (4,90 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -0,13-0,18 (2H, м), 0,49-1,48 (6H, м), 2,83-4,97 (9H, м), 7,15-7,54 (8H, м).

[00333]

Пример 210

(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

[00334]

А) трет-бутил 2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1Н-пиррол-1-карбоксилат

К смеси 1-(бромметил)-3-хлор-2-фторбензол (40,0 г), (1-(трет-бутоксикарбонил)-1Н-пиррол-2-ил)бороновой кислоты (49,1 г), 1 М водного раствора фосфата калия (537 мл) и ТГФ (900 мл) добавляют $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,62 г) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч, выливают в ледяную воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют

при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (54,7 г).

МС: $[M-H]^-$ 308,0.

[00335]

В) 2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1Н-пиррол

К смеси трет-бутил 2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1Н-пиррол-1-карбоксилата (54,7 г) и MeOH (250 мл) добавляют 28% раствор метоксидеметанола натрия (170 г) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч и реакционную смесь добавляют в водный раствор хлорида аммония при охлаждении на льду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (35,9 г).

МС: $[M+H]^+$ 209,9.

[00336]

С) бензил 2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилат

К смеси 2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1Н-пиррола (35,9 г), цинка (112 г) и EtOH (500 мл) добавляют по каплям конц. хлористоводородную кислоту (171 мл) при 85°C. Смесь перемешивают при 85°C в течение 30 мин и реакционную смесь выливают в ледяную воду и подщелачивают 8 М водным раствором гидроксида натрия (pH=8). Нерастворимое вещество удаляют фильтрацией, и фильтрат экстрагируют EtOAc/ТГФ. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. К смеси полученного остатка, ТГФ (400 мл) и воды (400 мл) добавляют гидрокарбонат натрия (21,6 г) и 1-(((бензилокси)карбонил)окси)пирролидин-2,5-дион (44,8 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч и реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) и затем колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (25,7 г).

МС: $[M+H]^+$ 346,0.

[00337]

Д) рац-бензил (1S,2S,5R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-6-окса-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат

К смеси бензил 2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилата (25,7 г), 1,1,1-трифторацетона (70,3 г), дигидрата 2,2'-((бис(карбоксиметил)амино)этил)имино)диацетата натрия (0,055 г) и CH₃CN (180 мл)/воды (120 мл) добавляют пероксимоносульфат калия (137 г) и гидрокарбонат натрия (94 г) в течение 35 мин при 0°C. Смесь энергично перемешивают при 0°C в течение 2 ч 30 мин,

выливают в ледяную воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) и затем колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (24,6 г).

МС: $[M+H]^+$ 362,0.

[00338]

Е) рац-бензил (2S,3S,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат

Смесь рац-бензил (1S,2S,5R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-6-окса-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата (24,0 г) и тригидрофторида N, N-диэтилэтанамина (64,1 г) перемешивают при 120°C в течение 17 ч. Смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (24,2 г).

МС: $[M+H]^+$ 382,0.

[00339]

Ф) рац-бензил (2S,3S,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-3-[(трифторметансульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилат

К смеси рац-бензил (2S,3S,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (24,2 г), пиридина (100 г) и Et₂O (370 мл) добавляют по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (53,6 г) в атмосфере аргона при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч 30 мин, выливают в ледяную воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, последовательно промывают 10% водным раствором лимонной кислоты, водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (29,0 г).

МС: $[M+H]^+$ 514,0.

[00340]

Г) рац-бензил (2S,3R,4S)-3-азидо-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

К смеси рац-бензил (2S,3S,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-3-[(трифторметансульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (29,0 г) и CH₃CN (335 мл) добавляют азид тетра-н-бутиламмония (48,2 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч, выливают в ледяную воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток

очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (22,2 г).

МС: $[M+H]^+$ 407,0.

[00341]

Н) рац-бензил (2S,3R,4S)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

К смеси рац-бензил (2S,3R,4S)-3-азидо-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (2,17 г) и ТГФ (42,7 мл)/воды (10,7 мл) добавляют трифенилфосфин (1,68 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 50°C в течение 15 ч, к смеси добавляют насыщенным раствором соли при комнатной температуре и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,74 г).

МС: $[M+H]^+$ 381,0.

[00342]

И) бензил (2S,3R,4S)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

рац-Бензил (2S,3R,4S)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (668 мг) разделяют ВЭЖХ (колонок: CHIRALPAK ID, 50 мм ВД×500 мм, 20 мкм, подвижная фаза: гексан/2-пропанол/диэтиламин=600/400/1) с получением указанного в заголовке соединения (251 мг) с большим временем удержания.

МС: $[M+H]^+$ 381,1.

[00343]

Л) бензил (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

К смеси бензил (2S,3R,4S)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (289 мг), ТЭА (189 мг) и ТГФ (4,0 мл) добавляют этансульфонилхлорид (190 мг) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, к смеси добавляют воду и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (295 мг).

МС: $[M+H]^+$ 473,0.

[00344]

К) бензил (2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

К смеси бензил (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (340 мг), (3-

фторфенил)бороновой кислоты (150 мг), XPhos Pd G3 (30,9 мг) и ДМЭ (4,0 мл) добавляют 1 М водного раствора фосфата калия (1,2 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают в атмосфере азота при 90°C в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляют 1 М водного раствора фосфата калия (0,4 мл), (3-фторфенил)бороновой кислоты (50,5 мг) и XPhos Pd G3 (15,2 мг) при 90°C. Смесь перемешивают в атмосфере азота при 90°C в течение 1 ч, в реакционную смесь добавляют воду и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг).

МС: $[M+H]^+$ 533,2.

[00345]

L) N-{(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь бензил (2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (240 мг), 10% палладия на угле (24,0 мг) и MeOH (5,0 мл)/ТГФ (3,0 мл) перемешивают в течение ночи под нормальным давлением атмосферы водорода при комнатной температуре. Катализатор удаляют фильтрацией, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (178 мг).

МС: $[M+H]^+$ 399,0.

[00346]

M) (2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

К смеси N-{(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (10,0 мг), DIPEA (22,2 мг) и ТГФ (0,200 мл) добавляют диметилкарбамоил хлорид (11,7 мг) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, и реакционный раствор сушат продуванием азотом. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,7 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,81-1,44 (3H, м), 2,59-4,17 (13H, м), 4,73-4,90 (2H, м), 5,06-5,27 (1H, м), 6,98-7,53 (7H, м).

[00347]

Пример 211

N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид

К смеси N-{(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (8,9 мг), бис(трихлорметил)карбоната (4,0 мг) и ТГФ (0,200 мл) добавляют DIPEA (7,40 мг) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, и реакционный раствор концентрируют при пониженном давлении.

Полученный остаток разбавляют ТГФ (0,200 мл), туда добавляют азетидин (3,83 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь сушат продуванием азотом и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,8 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,81-1,35 (3H, м), 2,06-2,16 (2H, м), 2,85-4,23 (1H, м), 4,64-5,29 (3H, м), 6,98-7,54 (7H, м).

[00348]

Пример 212

N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид

К смеси N-{(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (11,6 мг), циклопропанкарбоновой кислоты (4,6 мг), DIPEA (11,8 мг) и ДМФ (0,200 мл) добавляют ГАТУ (20,5 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, к смеси добавляют воду и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат продуванием азотом. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (8,4 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,05-1,47 (7H, м), 2,64-5,43 (1H, м), 6,98-7,54 (7H, м).

[00349]

Пример 220

N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

[00350]

А) гидробромид N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамида

К бензил (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилату (78 мг) добавляют 30% раствор гидробромид в уксусной кислоте (0,8 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, и реакционный раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток подвергают азеотропной перегонке с толуолом и суспендируют в IPE, и нерастворимое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (65 мг).

МС, найдено: 338,9.

[00351]

В) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К смеси гидробромид N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (65 мг), DIPEA (60,0 мг) и ТГФ (0,8 мл) добавляют 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-ил ацетат (30,6 мг) при 0°C. Смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 ч и туда добавляют воду (0,4 мл) и 4 М

водный раствор гидроксида лития (0,387 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, к смеси добавляют воду и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (66 мг).

МС: $[M+H]^+$ 425,0.

[00352]

С) N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида (22 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (16,4 мг), XPhos Pd G3 (4,38 мг), 1 М водного раствора фосфата калия (0,155 мл) и ДМЭ (0,8 мл) перемешивают в атмосфере азота при 80°C в течение 1 ч. Смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) и затем колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (20,2 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,20 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,40 (6H, с), 2,85 (2H, кв, $J=6,9$ Гц), 3,02 (2H, дд, $J=13,4, 6,1$ Гц), 3,22 (1H, дд, $J=13,9, 7,8$ Гц), 3,96-4,30 (3H, м), 4,75-5,02 (2H, м), 5,10-5,32 (1H, м), 6,82 (1H, т, $J=8,9$ Гц), 7,02-7,13 (2H, м), 7,16-7,23 (1H, м), 7,27-7,50 (2H, м).

[00353]

Пример 225

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

[00354]

А) N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (0,310 г) и 3-фторциклобутан-1-карбоновой кислоты (0,128 мл) в ДМФ (10 мл) добавляют ГАТУ (0,450 г) и DIPEA (0,551 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) и затем очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALCEL OD-H, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 850/150 (об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (177 мг) с более коротким временем удержания с применением ВЭЖХ (Колонка: CHIRALCEL OD-H, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 850/150 (об./об.)).

МС: $[M+H]^+$ 457,1.

[00355]

В) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К смеси N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида (50 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (30,6 мг) и XPhos Pd G3 (9,26 мг) добавляют ДМЭ (2 мл) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,328 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (54,1 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,29-1,48 (3H, м), 1,55-2,03 (2H, м), 2,25-3,26 (7H, м), 3,33-4,55 (4H, м), 4,88-5,24 (2H, м), 7,03-7,48 (7H, м).

[00356]

Пример 226

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

[00357]

А) N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (0,310 г) и 3-фторциклобутан-1-карбоновой кислоты (0,128 мл) в ДМФ (10 мл) добавляют ГАТУ (0,450 г) и DIPEA (0,551 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) и затем очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALCEL OD-H, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 850/150 (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (134 мг) с большим временем удержания с применением ВЭЖХ (Колонка: CHIRALCEL OD-H, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 850/150 (об./об.)).

МС: $[M+H]^+$ 457,1.

[00358]

В) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

Смесь N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид (45 мг), (3-

фторфенил)бороновой кислоты (17,9 мг), XPhos Pd G3 (8,34 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,295 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном). Остаток кристаллизуют из EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения (19,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,29-1,47 (3H, м), 1,80-3,92 (11H, м), 4,19-5,01 (4H, м), 7,02-7,46 (7H, м).

[00359]

Пример 236

N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

[00360]

А) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]этансульфонамид

Смесь бензил (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (179 мг) и 30% раствора гидробромида/уксусной кислоты (2,0 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Толуол (20 мл) добавляют туда и смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют EtOAc, и нерастворимое вещество собирают фильтрацией и промывают EtOAc с получением твердого вещества. К смеси полученного твердого вещества, ТГФ (2,0 мл) и 2М водного раствора гидроксида натрия (0,50 мл) добавляют хлорид циклопропанкарбонила (81 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси добавляют воду и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (88,2 мг).

МС: [M+H]⁺ 407,0.

[00361]

В) N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

К смеси N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]этансульфонамида (22,0 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (17,3 мг), 1М водного раствора фосфата калия (0,130 мл) и ДМЭ (0,500 мл) добавляют XPhos Pd G3 (5,0 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при 90°C. Смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) и перекристаллизовывают из EtOAc/гексана с получением указанного в заголовке соединения (13,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,05-1,48 (7H, м), 2,68-4,30 (8H, м), 4,60-5,41 (3H, м),

6,76-7,54 (6H, м).

[00362]

Пример 239

N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

К смеси N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]этансульфонамида (22,0 мг), фенилбороновой кислоты (17,0 мг), 1 М водного раствора фосфата калия (0,130 мл) и ДМЭ (0,500 мл) добавляют XPhos Pd G3 (6,0 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при 90°C. Смесь очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном), затем перекристаллизацией (EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (13,2 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,09-1,47 (7H, м), 2,60-4,31 (8H, м), 4,60-5,38 (3H, м), 6,98-7,57 (8H, м).

[00363]

Пример 245

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид

[00364]

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамида (141 мг) и циклопропанкарбоновой кислоты (0,044 мл) в ДМФ (4 мл) добавляют ГАТУ (212 мг) и DIPEA (0,260 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (134 мг).

МС: [M+H]⁺ 411,0.

[00365]

В) N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамида (134 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (124 мг), XPhos Pd G3 (55,2 мг) и ацетат калия (64,0 мг) в толуоле (4 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном

давлении. Смесь полученного остатка (0,041 г), карбоната цезия (0,080 г), 1-бром-3-хлор-5-фторбензола (0,051 г), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,012 г) и ДМЭ (1 мл)/воды (0,300 мл) перемешивают в герметично закрытой колбе при 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H_2O 10 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$) с получением указанного в заголовке соединения (13,8 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,05-1,47 (5H, м), 2,83-5,42 (10H, м), 7,07-7,47 (6H, м).

[00366]

Пример 248

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамида (144 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (129 мг), XPhos Pd G3 (57,4 мг) и ацетата калия (66,5 мг) в толуоле (4 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 36 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Смесь полученного остатка (0,043 г), карбоната цезия (0,081 г), 1-бром-3-хлор-5-фторбензола (0,052 г), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,012 г) и ДМЭ (1 мл)/воды (0,300 мл) перемешивают в герметично закрытой колбе при 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H_2O 10 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$) с получением указанного в заголовке соединения (6,00 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,06-1,51 (8H, м), 2,84-5,44 (9H, м), 7,05-7,48 (6H, м).

[00367]

Пример 249

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамида (144 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (129 мг), XPhos Pd G3 (57,4 мг) и ацетата калия (66,5 мг) в толуоле (4 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 36 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Смесь полученного остатка (0,043 г), карбоната цезия (0,081 г), 1-бром-3-хлор-2-фторбензола (0,052 г) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,012 г) в ДМЭ (1 мл)/воды (0,300 мл) перемешивают в герметично закрытой колбе при 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H_2O 10 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$) с получением указанного в заголовке соединения (9,30 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -0,11-0,22 (1H, м), 0,47-1,48 (7H, м), 2,79-4,98 (9H, м), 6,95-7,61 (6H, м).

[00368]

Пример 250

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамида (134 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (124 мг), XPhos Pd G3 (55,2 мг) и ацетата калия (64,0 мг) в толуоле (4 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Смесь полученного остатка (0,041 г), карбоната цезия (0,080 г), 1-хлор-3-йодбензола (0,058 г) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,012 г) в ДМЭ (1 мл)/воде (0,300 мл) перемешивают в герметично закрытой колбе при 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H_2O 10 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$) с получением указанного в заголовке соединения (0,013 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,07-1,48 (5H, м), 2,76-5,27 (10H, м), 7,12-7,51 (7H, м).

[00369]

Пример 251

N-[(2S,3R)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамида (144 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (129 мг), XPhos Pd G3 (57,4 мг) и ацетата калия (66,5 мг) в толуоле (4 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 36 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Смесь полученного остатка (0,043 г), карбоната цезия (0,081 г), 2-бром-4-хлор-1-фторбензола (0,052 г), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,012 г) и ДМЭ (1 мл)/воды (0,300 мл) перемешивают в герметично закрытой колбе при 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H_2O 10 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$) с получением указанного в заголовке соединения (10,6 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,11-1,47 (8H, м), 2,77-5,39 (9H, м), 6,97-7,61 (6H, м).

[00370]

Пример 257

N-{(2S,3R)-1-бутаноил-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-((2S,3R)-2-((2,3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)этансульфонамида (0,020 г) и масляной кислоты (6,08 мкл) в ДМФ (1 мл) добавляют ГАТУ (0,025 г) и DIPEA (0,031 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) и затем очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) с получением указанного в заголовке соединения (9,90 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,44-0,69 (3H, м), 0,70-1,33 (6H, м), 1,81-2,31 (1H, м), 2,56-3,24 (4H, м), 3,64-4,82 (4H, м), 7,08-7,58 (7H, м), 8,11-8,41 (1H, м).

[00371]

Пример 267

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания

[00372]

А) трет-бутил (2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[[этансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[[этансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (51 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (42,5 мг), XPhos Pd G3 (18,9 мг), ацетата калия (21,9 мг) и толуола (2 мл) перемешивают в атмосфере азота при 80°C в течение 36 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Смесь полученного остатка, карбоната цезия (108 мг), 1-хлор-3-йодбензола (39,3 мг), PdCl₂(dppf) (16,1 мг) и ДМЭ (1 мл)/воды (0,3 мл) перемешивают в герметичных условиях, в атмосфере азота при 80°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг).

МС: [М-Н]⁺ 531,1.

[00373]

В) гидрохлорид N-{(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[[этансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (22 мг) и 4М раствора хлороводорода/ЦПМЭ (15 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Нерастворимое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (4,5 мг).

МС: [М-Н]• 431,0.

[00374]

С) N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания

К смеси гидрохлорида N-{(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (4,5 мг), оксетан-2-карбоновой кислоты (1,47 мг) и ДМФ (1 мл) добавляют ГАТУ (5,47 мг) и DIPEA (4,96 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с применением ВЭЖХ (УМС-Actus Triant C18 подвижная фаза: вода/CH₃CN (содержащая 10 мМ бикарбонат аммония)) с получением указанного в заголовке соединения (0,4 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,18-1,32 (3H, м), 2,23-2,40 (1H, м), 2,61-3,16 (5H, м), 3,78-5,11 (7H, м), 7,12-7,61 (7H, м), 8,12-8,42 (1H, м).

[00375]

Пример 272

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида

К раствору гидрохлорида N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2,3',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (0,030 г) и 1-гидроксициклобутан-1-карбоновой кислоты (10,2 мкл) в ДМФ (1 мл) добавляют ГАТУ (0,036 г) и DIPEA (0,045 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (0,016 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,36 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,77-1,92 (1H, м), 1,96-2,11 (3H, м), 2,45-2,62 (2H, м), 2,90-3,19 (4H, м), 3,35-3,67 (1H, м), 3,98-4,39 (3H, м), 4,86-5,08 (2H, м), 6,78-6,86 (1H, м), 7,02-7,12 (2H, м), 7,15-7,23 (1H, м), 7,24-7,30 (1H, м), 7,35-7,45 (1H, м).

[00376]

Пример 302

N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

[00377]

А) бензил (2S,3R,4S)-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилат

Смесь бензил (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (129 мг), фенилбороновой кислоты (66,5 мг), XPhos Pd G3 (23,1 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,818 мл) в ДМЭ (4 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Смесь разбавляют

водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (92 мг).

МС: $[M+H]^+$ 515,1.

[00378]

В) N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид гидробромид

К бензил (2S,3R,4S)-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилату (90 мг) добавляют 30% раствор HBr/уксусной кислоты (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч, и растворитель выпаривают с толуолом. Полученное твердое вещество суспендируют в IPE и собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (80,9 мг).

МС: $[M+H]^+$ 381,0.

[00379]

С) N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К раствору гидробромида N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида (35 мг) и оксетан-2-карбоновой кислоты (23,2 мг) в ДМФ (2 мл) добавляют ГАТУ (43,3 мг) и DIPEA (0,053 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь гасят водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) с получением указанного в заголовке соединения (11,5 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,19-1,31 (3H, м), 2,30-2,46 (1H, м), 2,60-2,86 (2H, м), 3,02-3,20 (3H, м), 3,46-3,68 (1H, м), 3,77-4,28 (4H, м), 4,39-5,40 (3H, м), 7,09-7,61 (8H, м), 7,81 (1H, шс).

[00380] Пример 304

N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания

[00381]

А) бензил (2S,3R,4S)-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилат

К смеси бензил (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (129 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (94,6 мг), XPhos Pd G3 (21,9 мг) и ДМЭ (2,0 мл) добавляют 1 М водного раствора фосфата калия (0,60 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 90°C в атмосфере азота в течение 4 ч. К смеси добавляют воду и

смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (30,4 мг).

МС: $[M+H]^+$ 551,2.

[00382]

В) N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания

Смесь бензил (2S,3R,4S)-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилата (30,4 мг) и 10% Pd-C (3,0 мг) в MeOH (1,0 мл) гидрируют под баллонным давлением в течение ночи при комнатной температуре. Катализатор удаляют фильтрацией, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К смеси полученного остатка, 2-оксетанкарбоновой кислоты (10,2 мг), DIPEA (0,030 мл) и ДМФ (1,0 мл) добавляют ГАТУ (36,1 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляют насыщенный водным раствором гидрокарбоната натрия и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) с получением указанного в заголовке соединения (5,2 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,17-1,33 (3H, м), 2,22-2,45 (1H, м), 2,58-3,20 (5H, м), 3,48-5,42 (8H, м), 7,13-7,51 (6H, м), 7,73-7,91 (1H, м).

[00383]

Пример 305

N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с большим временем удержания

Смесь бензил (2S,3R,4S)-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилата (30,4 мг) и 10% Pd-C (3,0 мг) в MeOH (1,0 мл) гидрируют под баллонным давлением в течение ночи при комнатной температуре. Катализатор удаляют фильтрацией, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К смеси полученного остатка, 2-оксетанкарбоновой кислоты (10,2 мг), DIPEA (0,030 мл) и ДМФ (1,0 мл) добавляют ГАТУ (36,1 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляют насыщенный водным раствором гидрокарбоната натрия и смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) с получением указанного в заголовке соединения (4,1 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,19-1,33 (3H, м), 2,22-2,44 (1H, м), 2,61-3,22 (4H, м), 3,42-5,41 (9H, м), 7,12-7,56 (6H, м), 7,73-8,00 (1H, м).

[00384]

Пример 307

N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания

[00385]

А) бензил (2S,3R,4S)-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилат

К смеси бензил (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (129 мг), (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты (91,9 мг), XPhos Pd G3 (21,9 мг) и ДМЭ (2,0 мл) добавляют 1 М водного раствора фосфата калия (0,60 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в атмосфере азота в течение 4 ч, смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (32,7 мг).

МС: [M+H]⁺ 551,2.

[00386]

В) N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь бензил (2S,3R,4S)-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилата (32,7 мг) и 10% Pd-C (3,0 мг) в MeOH (1,0 мл) гидрируют под баллонным давлением в течение ночи при комнатной температуре. Катализатор удаляют фильтрацией, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (23,6 мг).

МС: [M+H]⁺ 417,1.

[00387]

С) N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания

К смеси N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида (23,6 мг), 2-оксетанкарбоновой кислоты (16,1 мг), DIPEA (0,050 мл) и ДМФ (1,0 мл) добавляют ГАТУ (26,0 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) с получением указанного в заголовке соединения (8,7 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,24 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,23-2,45 (1H, м), 2,58-2,89 (2H, м), 3,00-3,18 (3H, м), 3,41-5,39 (8H, м), 7,07-7,59 (6H, м), 7,82 (1H, шс).

[00388] Пример 346

N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

[00389]

А) гидробромид N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид

К бензил (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (2,18 г) добавляют 30% раствор HBr/уксусной кислоты (20 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, смесь концентрируют при пониженном давлении с гептаном, и остаток разбавляют ИРЕ. Нерастворимый продукт собирают фильтрацией и промывают ИРЕ с получением указанного в заголовке соединения (1,83 г).

МС: [M+H]⁺ 339,0.

[00390]

В) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К смеси гидробромид N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (195 мг) и DIPEA (0,402 мл) в ТГФ (4 мл) добавляют альфа-ацетоксиизобутирилхлорид (0,081 мл) при 0°C и смесь перемешивают при той же температуре в течение 10 мин. К смеси добавляют воду (1 мл) и 4 М водный раствор гидроксида лития (1,16 мл) и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг).

МС: [M+H]⁺ 425,0.

[00391]

С) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида (45 мг), (3-хлорфенил)бороновой кислоты (21,5 мг), XPhos Pd G3 (8,96 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,318 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) и затем колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (11,4 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,10-1,22 (3H, м), 1,40 (6H, с), 2,73-3,27 (5H, м), 3,94-4,31 (3H, м), 4,76-5,33 (3H, м), 7,13-7,55 (7H, м).

[00392] Пример 374

N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

[00393]

А) N-((2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-3-ил)метансульфонамид

К раствору гидробромида N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}метансульфонамида (100 мг) и бицикло[1,1,1]пентан-1-карбоновой кислоты (0,044 мл) в ДМФ (3 мл) добавляют ГАТУ (141 мг) и DIPEA (0,129 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем ее гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (102 мг).

МС: [M+H]⁺ 419,0.

[00394]

В) N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

Смесь N-((2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-3-ил)метансульфонамида (20 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (15,1 мг), XPhos Pd G3 (4,04 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,143 мл) в ДМЭ (0,8 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Смесь очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) затем препаративной ВЭЖХ ((Колонка: L-Колонка 2 ODS, подвижная фаза: H₂O 5 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) с получением указанного в заголовке соединения (15,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,75-1,94 (1H, м), 2,07-2,38 (5H, м), 2,53 (3H, д, J=26,2 Гц), 2,88-3,31 (3H, м), 3,62-4,47 (3H, м), 4,65-5,35 (3H, м), 6,78-6,88 (1H, м), 7,02-7,12 (2H, м), 7,16-7,26 (2H, м), 7,46-7,55 (1H, м).

[00395]

Пример 375

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида (28 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (19,4 мг), XPhos Pd G3 (5,19 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,184 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) и препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) с получением указанного в заголовке соединения (28,3 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,21-1,73 (4H, м), 2,00-2,42 (3H, м), 2,60-3,26 (5H, м),

3,68-5,13 (5H, м), 7,11-7,55 (6H, м), 8,09-8,40 (1H, м).

[00396]

Пример 376

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида (28 мг), (2,5-дифторфенил)бороновой кислоты (19,4 мг), XPhos Pd G3 (5,19 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,184 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) и препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) с получением указанного в заголовке соединения (18,2 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,19-1,74 (4H, м), 2,01-2,42 (3H, м), 2,57-3,22 (5H, м), 3,66-5,17 (5H, м), 7,13-7,48 (6H, м), 8,11-8,37 (1H, м).

[00397]

Пример 378

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

Смесь N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида (28 мг), фенилбороновой кислоты (14,9 мг), XPhos Pd G3 (5,19 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,184 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) и препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) с получением указанного в заголовке соединения (26,9 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,20-1,71 (4H, м), 1,99-2,43 (3H, м), 2,60-3,23 (5H, м), 3,68-5,14 (5H, м), 7,09-7,56 (8H, м), 8,11-8,38 (1H, м).

[00398]

Пример 380

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида (17 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (11,8 мг), XPhos Pd G3 (3,15 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,112 мл) в ДМЭ (1 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют

EtOAc/гексаном) и препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) с получением указанного в заголовке соединения (15,8 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,11-3,20 (12H, м), 3,73-5,00 (5H, м), 7,11-7,52 (6H, м), 8,14-8,35 (1H, м).

[00399]

Пример 381

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида (17 мг), (2,5-дифторфенил)бороновой кислоты (7,64 мг), XPhos Pd G3 (3,15 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,112 мл) в ДМЭ (1 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) и препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) с получением указанного в заголовке соединения (12,0 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,19-1,30 (3H, м), 1,70-2,44 (5H, м), 2,54-3,22 (4H, м), 3,70-5,12 (5H, м), 7,10-7,49 (6H, м), 8,10-8,38 (1H, м).

[00400]

Пример 383

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

Смесь N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида (17 мг), фенилбороновой кислоты (9,07 мг), XPhos Pd G3 (3,15 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,112 мл) в ДМЭ (1 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) и препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) с получением указанного в заголовке соединения (8,00 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,12-3,24 (12H, м), 3,68-5,03 (5H, м), 7,06-7,59 (8H, м), 8,10-8,40 (1H, м).

[00401]

Пример 388

N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

[00402]

А) бензил (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-3-

[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилат

Метансульфоновый ангидрид (225 мг) добавляют к перемешиваемому раствору бензил (2S,3R,4S)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (328 мг) и ТЭА (0,360 мл) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. Через 0,5 ч, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (336 мг).

МС: $[M+H]^+$ 459,0.

[00403]

В) N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}метансульфонамид гидробромид

К бензил (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-3-[(метансульфонил)амино]пирролидин-1-карбоксилату (1,17 г) добавляют 30% Раствор НВг/уксусной кислоты (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выпаривают с толуолом и остаток суспендируют в IPE и нерастворимое вещество собирают фильтрацией и промывают IPE с получением указанного в заголовке соединения (0,974 г).

МС, найдено: 325,1.

[00404]

С) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

К смеси гидробромида N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}метансульфонамида (100 мг) и DIPEA (0,299 мл) в ТГФ (3 мл) добавляют альфа-ацетоксиизобутирилхлорид (0,071 мл) при 0°C и смесь перемешивают при той же температуре в течение 10 мин. К смеси добавляют воду (1 мл) и 4 М водный раствор гидроксида лития (1 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (96 мг).

МС: $[M+H]^+$ 411,1.

[00405]

Д) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (23 мг), (3-хлорфенил)бороновой кислоты (17,5 мг), XPhos Pd G3 (4,74 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,168 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают

препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 0,1% ТФК/CH₃CN 0,1% ТФК) и колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (5,40 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,42 (6H, с), 2,60 (6H, шс), 4,01-4,30 (3H, м), 4,77-5,34 (3H, м), 7,16-7,23 (1H, м), 7,27-7,55 (6H, м).

[00406]

Пример 392

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания

[00407]

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

К раствору гидрохлорида N-((2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)метансульфонамида (0,310 г) и 3-фторциклобутан-1-карбоновой кислоты (0,133 мл) в ДМФ (10 мл) добавляют ГАТУ (0,466 г) и DIPEA (0,571 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном и затем силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (0,196 г).

МС: [M+H]⁺ 443,0.

[00408]

В) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (29 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (18,3 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,196 мл) в ДМЭ (2мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 0,1% ТФК/CH₃CN 0,1% ТФК и затем Колонка: CHIRALPAK IB, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 900/100 (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (11,3 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,56-1,72 (1H, м), 1,95-3,14 (9H, м), 3,36-3,92 (2H, м), 4,26-4,53 (2H, м), 4,88-5,24 (2H, м), 7,26 (7H, с).

[00409]

Пример 393

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (29 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (18,3 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,196 мл) в ДМЭ (2мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 0,1% ТФК/CH₃CN 0,1% ТФК и затем Колонка: CHIRALPAK IB, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 900/100 (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (10,2 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,84-3,14 (10H, м), 3,32-3,94 (2H, м), 4,27-5,13 (4H, м), 7,03-7,46 (7H, м).

[00410]

Пример 431

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (29 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (20,7 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,196 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 0,1% ТФК/CH₃CN 0,1% ТФК и затем Колонка: CHIRALPAK IB, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 900/100 (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (9,90 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,56-1,70 (1H, м), 1,98-3,14 (9H, м), 3,27-3,98 (2H, м), 4,25-4,52 (2H, м), 4,88-5,23 (2H, м), 6,78-6,88 (1H, м), 6,99-7,09 (2H, м), 7,16-7,45 (3H, м).

[00411]

Пример 433

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (29 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (20,7 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,196 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 0,1%

ТФК/CH₃CN 0,1% ТФК и затем Колонка: CHIRALPAK IB, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 900/100 (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (12,3 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,29-3,22 (10H, м), 3,30-5,24 (6H, м), 6,77-7,47 (6H, м).

[00412]

Пример 435

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид с большим временем удержания

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид (29 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (20,7 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,196 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 0,1% ТФК/CH₃CN 0,1% ТФК и затем Колонка: CHIRALPAK IB, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 900/100 (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,60-3,18 (10H, м), 3,36-3,94 (2H, м), 4,28-4,53 (2H, м), 4,92-5,24 (2H, м), 7,05-7,46 (6H, м).

[00413]

Пример 436

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид с более коротким временем удержания

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (29 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (20,7 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,196 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 0,1% ТФК/CH₃CN 0,1% ТФК и затем Колонка: CHIRALPAK IB, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 900/100 (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (7,6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,54-3,23 (10H, м), 3,27-5,08 (6H, м), 7,04-7,47 (6H, м).

[00414]

Пример 437

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид с большим временем удержания

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (29 мг), (2,5-дифторфенил)бороновой кислоты (20,7 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,196 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 0,1% ТФК/CH₃CN 0,1% ТФК и затем Колонка: CHIRALPAK IA, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 900/100 (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (6,1 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,54-3,36 (10H, м), 3,33-3,94 (2H, м), 4,27-4,53 (2H, м), 4,91-5,24 (2H, м), 7,02-7,46 (6H, м).

[00415]

Пример 439

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид с более коротким временем удержания

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (29 мг), (2,5-дифторфенил)бороновой кислоты (20,7 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,196 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 0,1% ТФК/CH₃CN 0,1% ТФК и затем Колонка: CHIRALPAK IA, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 900/100 (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (8,4 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,30-3,21 (10H, м), 3,25-5,07 (6H, м), 6,97-7,47 (6H, м).

[00416]

Пример 440

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (29 мг), фенилбороновой кислоты (16,0 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,196 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 0,1% ТФК/CH₃CN 0,1% ТФК и затем Колонка: CHIRALPAK OJ-H, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 900/100 (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (11,8 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,54-3,15 (10H, м), 3,32-3,93 (2H, м), 4,27-4,52 (2H, м),

4,91-5,23 (2H, м), 7,09-7,53 (8H, м).

[00417]

Пример 441

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания

Смесь N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида (29 мг), фенилбороновой кислоты (16,0 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,196 мл) в ДМЭ (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают с применением ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, подвижная фаза: H₂O 0,1% ТФК/CH₃CN 0,1% ТФК и затем Колонка: CHIRALPAK OJ-H, подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин=1000/3) = 900/100 (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,29-3,20 (10H, м), 3,35-5,19 (6H, м), 7,10-7,53 (8H, м).

[00418]

Пример 442

(2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

[00419]

А) трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (300 мг), диметилсульфамоилхлорида (800 мг) и ДМАП (201 мг) перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при 50°C. Реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (225 мг).

МС: [M-H]⁺ 470,1.

[00420]

В) трет-бутил (2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (200 мг), (3-метилфенил)бороновой кислоты (86 мг), XPhos Pd G3 (35,9 мг), 1М водного раствора фосфата калия (0,636 мл) и ТГФ (3 мл) облучают микроволнами при 80°C в течение 1 ч. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным

раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг).

МС: $[M-H]^-$ 526,2.

[00421]

С) гидрохлорид N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерного диамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилата (145 мг) и 4М раствора хлороводорода/ЦПМЭ (5 мл) перемешивают при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (125 мг).

МС, найдено: 428,1.

[00422]

Д) (2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбонилхлорид

К смеси гидрохлорида N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерного диамида (50 мг), DIPEA (27,9 мг) и ТГФ (4,7 мл) добавляют бис(трихлорметил)карбонат (25,6 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (48 мг).

МС: $[M+H]^+$ 490,1.

[00423]

Е) (2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

К смеси (2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбонилхлорида (48 мг) и ТГФ (0,5 мл) добавляют 2М раствор N-метилметанамина/ТГФ (0,5 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,40 (3H, c), 2,60 (6H, c), 2,76-2,88 (7H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,66-3,78 (1H, m), 3,88-4,00 (1H, m), 4,14-4,27 (1H, m), 4,82-4,90 (1H, m), 5,05 (1H, d, $J=9,7$ Гц), 7,09-7,34 (7H, m).

[00424]

Пример 443

N'-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-

3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид

К смеси (2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбонилхлорида (50 мг) и ТГФ (0,5 мл) добавляют азетидин (17,5 мг) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,99-2,11 (2H, м), 2,41 (3H, с), 2,78 (6H, с), 2,83-2,93 (1H, м), 2,96-3,09 (1H, м), 3,58-3,91 (6H, м), 4,10-4,26 (1H, м), 4,69-4,87 (1H, м), 4,87-5,01 (1H, м), 7,12-7,23 (2H, м), 7,24-7,36 (5H, м).

[00425]

Пример 450

N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

[00426]

А) N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид

К смеси гидробромида N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (60 мг), бис(трихлорметил)карбоната (25,5 мг) и ТГФ (1,4 мл) добавляют DIPEA (0,075 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин, смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют ТГФ (1,4 мл) и туда добавляют азетидин (0,029 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, смесь выливают в водный насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Колонка: L-Колонка 2 ODS, подвижная фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) с получением указанного в заголовке соединения (49,0 мг).

МС: [M+H]⁺ 422,1.

[00427]

В) N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (23 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (17,2 мг), XPhos Pd G3 (4,61 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,164 мл) в ДМЭ (0,8 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Смесь прямо очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (24,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,28 (3H, т, J=7,4 Гц), 2,13 (2H, квин, J=8,0 Гц), 2,95 (3H, кв, J=7,3 Гц), 3,04-3,14 (1H, м), 3,61-3,79 (4H, м), 3,89-4,08 (3H, м), 4,66-4,75 (1H, м), 4,86

(1H, д, J=10,3 Гц), 5,06-5,27 (1H, м), 6,82 (1H, т, J=8,9 Гц), 7,08 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,15-7,22 (1H, м), 7,27-7,31 (1H, м), 7,36 (1H, т, J=7,1 Гц).

[00428]

Пример 451

N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

Смесь N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамида (23 мг), м-толилбороновой кислоты (14,8 мг), XPhos Pd G3 (4,61 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,164 мл) в ДМЭ (0,8 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Смесь прямо очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (23,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,22 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,06-2,18 (2H, м), 2,38-2,45 (3H, м), 2,87 (2H, кв, J=7,2 Гц), 2,92-3,01 (1H, м), 3,05-3,14 (1H, м), 3,60-3,82 (4H, м), 3,88-4,09 (3H, м), 4,68 (1H, кв, J=7,3 Гц), 4,88 (1H, д, J=10,3 Гц), 5,04-5,27 (1H, м), 7,13-7,21 (2H, м), 7,27-7,37 (5H, м).

[00429]

Пример 458

N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид

[00430]

А) бензил (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

Смесь бензил (2S,3R,4S)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (100 мг), ДМАП (64,2 мг) и диметилсульфамоилхлорида (3 мл) перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при 50°C. Реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (114 мг).

МС: [M+H]⁺ 488,1.

[00431]

В) гидробромида N'-{(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерного диамида

К бензил (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилату (225 мг) добавляют 30% раствор HBr/уксусной кислоты (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре 16 ч, затем растворитель выпаривают с толуолом. Полученное твердое вещество суспендируют в IPE и собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (180 мг).

МС: [M+H]⁺ 354,0.

[00432]

С) (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбонилхлорид

Бис(трихлорметил)карбонат (76 мг) добавляют к раствору гидробромида N'-{(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерного диамида (140 мг) и DIPEA (0,112 мл) в ТГФ (4,7 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 10 мин и при комнатной температуре в течение 10 мин, смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (120 мг).

МС: [M-H]⁻ 414,0.

[00433]

Д) N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид

Азетидин (300 мкл) добавляют к раствору (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбонилхлорида (80 мг) в ТГФ (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в сухой атмосфере в течение 2 ч. Смесь нейтрализуют 0,05 М хлористоводородной кислоты при 0°C и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг).

МС: [M+H]⁺ 437,1.

[00434]

Е) N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид

Смесь N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерного диамида (35 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (19,0 мг), XPhos Pd G3 (6,78 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,120 мл) в ТГФ (3 мл) нагревают при 80°C в течение 1 ч при облучении микроволнами. Смесь нейтрализуют водным насыщенным раствором хлорида аммония при 0°C и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают препаративной ТСХ (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,99-2,21 (2H, м), 2,71 (6H, с), 2,84-3,00 (1H, м), 3,00-3,18 (1H, м), 3,63-3,80 (4H, м), 3,80-4,01 (3H, м), 4,58-4,81 (1H, м), 4,77-4,97 (1H, м), 5,05-5,37 (1H, м), 6,70-6,90 (1H, м), 7,02-7,21 (3H, м), 7,25-7,30 (1H, м), 7,32-7,45 (1H, м).

[00435]

Пример 459

(2S,3R,4S)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид
[00436]

А) (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

Диметиламин (366 мкл) добавляют к раствору (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбонилхлорида (40 мг) в ТГФ (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в сухой атмосфере в течение 2 ч. Смесь нейтрализуют с 0,05 М хлористоводородной кислоты при 0°C и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (35,0 мг).

МС: [M+H]⁺ 425,0.

[00437]

В) (2S,3R,4S)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

Смесь (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид (35 мг), м-толилбороновой кислоты (16,8 мг), XPhos Pd G3 (6,97 мг) и 1 М фосфата калия, водным раствором (0,247 мл) в ТГФ (3 мл) нагревают при 85°C в течение 3 ч при облучении микроволнами. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (13,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,41 (3H, с), 2,65 (6H, с), 2,80 (6H, с), 2,82-2,90 (1H, м), 3,00-3,08 (1H, м), 3,58-3,76 (1H, м), 3,78-4,04 (2H, м), 4,75-4,89 (2H, м), 5,01-5,39 (1H, м), 7,07-7,15 (1H, м), 7,15-7,23 (2H, м), 7,24-7,27 (1H, м), 7,28-7,36 (3H, м).

[00438]

Пример 462

N'-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид

[00439]

А) N'-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид

К раствору гидробромида N'-{(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерного диамида (40 мг) и 1-гидроксициклобутан-1-карбоновой кислоты (12,8 мг) в ДМФ (1 мл) добавляют ГАТУ (52,5 мг) и DIPEA (0,048 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и

экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг).

МС: $[M+H]^+$ 452,0.

[00440]

В) N'-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид

Смесь N'-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерного диамида (40 мг), м-толилбороновой кислоты (18,1 мг), XPhos Pd G3 (7,49 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,266 мл) в ТГФ (3 мл) нагревают при 85°C в течение 3 ч при облучении микроволнами. Смесь нейтрализуют водным насыщенным раствором хлорида аммония при 0°C и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (32,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,59-1,70 (1H, м), 1,82-1,97 (1H, м), 1,97-2,14 (2H, м), 2,15-2,20 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,57 (8H, с), 2,98-3,11 (1H, м), 3,11-3,27 (1H, м), 3,74-4,30 (3H, м), 4,72-4,84 (1H, м), 4,85-5,01 (1H, м), 5,09-5,34 (1H, м), 7,10-7,23 (2H, м), 7,26-7,30 (1H, м), 7,31 (3H, с), 7,36-7,47 (1H, м).

[00441]

Пример 463

N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид

Смесь N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерного диамида (35 мг), м-толилбороновой кислоты (16,3 мг), XPhos Pd G3 (6,78 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (0,240 м) в ТГФ (3 мл) нагревают при 85°C в течение 3 ч при облучении микроволнами. Смесь нейтрализуют водным насыщенным раствором хлорида аммония при 0°C и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (13,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,03-2,16 (2H, м), 2,41 (3H, с), 2,63-2,69 (6H, м), 2,90-2,99 (1H, м), 3,03-3,15 (1H, м), 3,59-4,01 (7H, м), 4,63-4,76 (1H, м), 4,76-4,91 (1H, м), 5,03-5,41 (1H, м), 7,10-7,21 (2H, м), 7,26-7,37 (5H, м).

[00442]

Пример 505

N-[(2S,3R)-2-{[3'-(диформетил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифтор-1-

(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания

[00443]

А) трет-бутил (2S,3R)-2-{[3'-(диформетил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-3-(этилсульфонамидо)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (270 мг), (3-(диформетил)фенил)бороновой кислоты (203 мг), XPhos Pd G3 (50,0 мг) и 1 М водного раствора фосфата калия (1,77 мл) в ТГФ (7 мл) перемешивают в течение ночи при 90°C в герметично закрытой пробирке. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (231 мг).

МС: [М-Н]⁺ 547,2.

[00444]

В) гидрохлорид N-[(2S,3R)-2-{[3'-(диформетил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамида

Смесь трет-бутил (2S,3R)-2-{[3'-(диформетил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (231 мг) и 4 М раствора HCl/ЦПМЭ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Белое твердое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (195 мг).

МС: [М+Н]⁺ 449,1.

[00445]

С) N-[(2S,3R)-2-{[3'-(диформетил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания

К смеси 3-фторциклобутанкарбоновой кислоты (29,2 мг), гидрохлорида N-[(2S,3R)-2-{[3'-(диформетил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамида (60 мг), DIPEA (0,130 мл) и ДМФ (1 мл) добавляют ГАТУ (75 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь гасят водным насыщенным раствором хлорида аммония при комнатной температуре и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) и затем препаративной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALCELOJ-H, подвижная фаза: диоксид углерода/MeOH=900/100 (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (25,6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,25-1,48 (3H, м), 1,63-3,30 (9H, м), 3,70-5,30 (6H, м), 6,53-6,88 (1H, м), 7,14-7,71 (7H, м).

[00446]

Пример 542

N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбонил]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид

[00447]

А) (2R)-оксетан-2-карбоновая кислота

Йодбензолдиацетат (8,04 г), (2,2,6,6-Тетраметилпиперидин-1-ил)оксид (0,532 г) и (R)-оксетан-2-илметанол (1,00 г) объединяют и к этой смеси добавляют CH₃CN (50 мл) и воду (50,0 мл) и затем смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь нейтрализуют 1 М NaOH водным раствором при 0°C и водный слой промывают ИРЕ. И водный слой подкисляют 2 М хлористоводородной кислоты при 0°C. К смеси добавляют NaCl и смесь экстрагируют ТГФ/EtOAc). Органический слой отделяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют толуол, и смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,510 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,69-2,90 (1H, м), 3,00-3,22 (1H, м), 4,68-4,88 (2H, м), 5,07-5,33 (1H, м).

[00448]

В) трет-бутил (2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(диметилсульфамойл)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил (2S,3R)-3-амино-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (500 мг) и ДМАП (335 мг) в диметилсульфамойлхлориде (4 мл) перемешивают при 65°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (541 мг).

МС, найдено: 416,0.

[00449]

С) гидрохлорид N'-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерного диамида

трет-Бутил (2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-[(диметилсульфамойл)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат (541 мг) перемешивают в 4 М растворе HCl/ЦПМЭ (10 мл) при 60°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении, растирают с ИРЕ и собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (439 мг).

МС: [M+H]⁺ 372,0.

[00450]

Д) N'-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид

К раствору гидрохлорида N'-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-

дифторпирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерного диамида (100 мг) и (2R)-оксетан-2-карбоновой кислоты (0,034 мл) в ДМФ (5 мл) добавляют ГАТУ (140 мг) и DIPEA (0,171 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (NH силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (109 мг).

МС: $[M+H]^+$ 456,0.

[00451]

Е) N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбонил]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид

Смесь N'-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерного диамида (22 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (15,2 мг), XPhos Pd G3 (4,08 мг) и 1М водного раствора фосфата калия (0,145 мл) в ДМЭ (0,8 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Смесь очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюируют EtOAc/гексаном) с получением указанного в заголовке соединения (16,4 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,71-3,06 (9H, м), 3,06-3,25 (1H, м), 3,69-3,90 (1H, м), 4,05-5,17 (7H, м), 6,77-6,87 (1H, м), 7,06 (2H, д, $J=7,0$ Гц), 7,21 (1H, кв, $J=7,3$ Гц), 7,27-7,48 (2H, м).

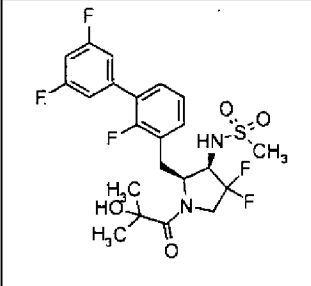
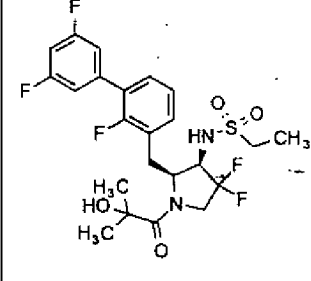
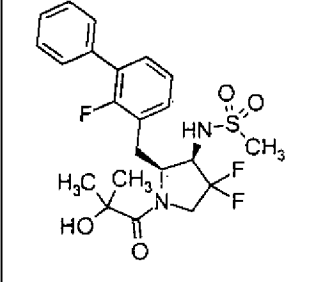
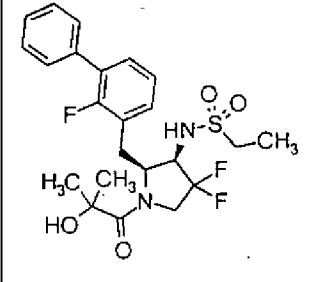
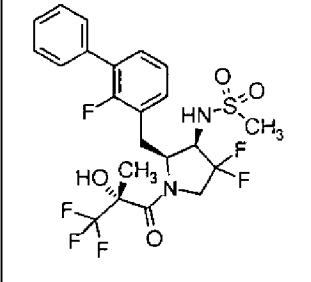
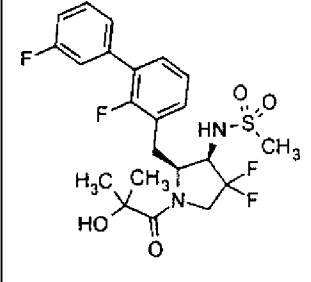
[00452]

Соединения из примеров показаны в следующих таблицах. МС в таблицах означает действительное измеренное значение. Соединения из примеров 6, 9-12, 14-20, 22-24, 27-34, 36-43, 47-49, 53-55, 57-65, 69-72, 74, 75, 80, 82-86, 89, 90, 93, 95, 96, 99-105, 107-115, 117-120, 123, 125-128, 130, 132, 134-143, 148-170, 172-201, 203, 204, 206-209, 213-219, 221-224, 227-235, 237, 238, 240-244, 246, 247, 252-256, 258-266, 268-271, 273-301, 303, 306, 308-345, 347-373, 377, 379, 382, 384-387, 389-391, 394-430, 432, 434, 438, 444-449, 452-457, 460, 461, 464-504, 506-541 и 543-616 в следующих таблицах получают способами, описанными в вышеуказанных примерах или аналогичными им способами.

[00453]

Таблица 1-1

Пр.	НАИМЕНОВАНИЕ IUPAC	Структура	Добавка	МС
1	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			501,4

2	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			507,1
3	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			521,1
4	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			471,2
5	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			485,2
6	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропаноил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			523,3
7	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			487,2

8	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		503,1
---	--	--	-------

[00454]

Таблица 1-2

9	N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид		501,1
10	(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфонил)амино]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид		474,1
11	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил} метансульфонамид		486,1
12	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторазетидин-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид		504,1
13	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид		501,1

14	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		503,1
15	рац-N-[(2S,3R,4R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид		471,2
16	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания		503,2

[00455]

Таблица 1-3

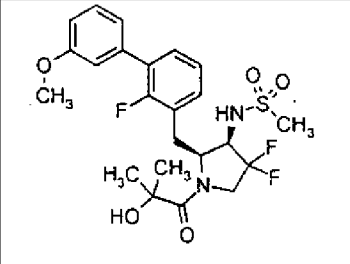
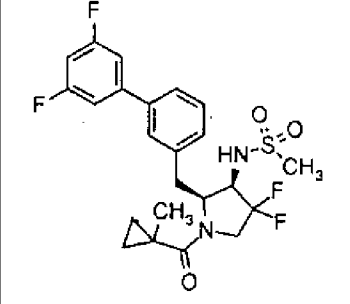
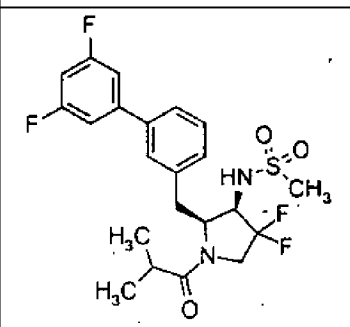
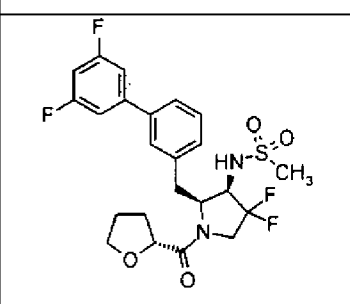
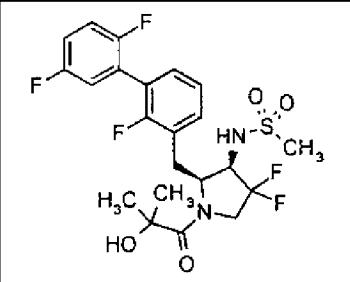
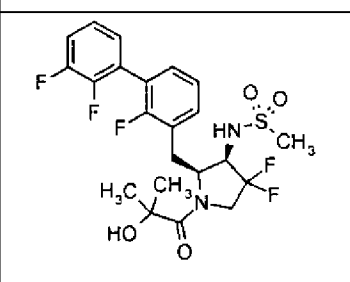
17	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания		503,2
18	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид		481,2
19	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		503,2

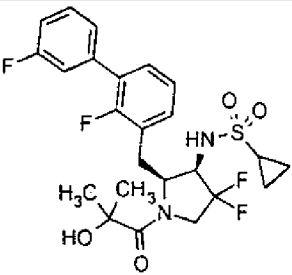
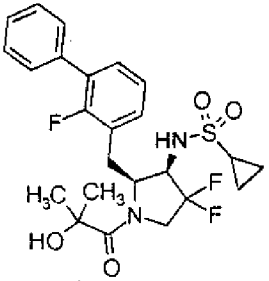
20	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			485,2
21	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			479,2
22	N-{(2S,3R)-1-(1-цианоциклобутан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			490,2
23	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			497,2
24	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			498,2

[00456]

Таблица 1-4

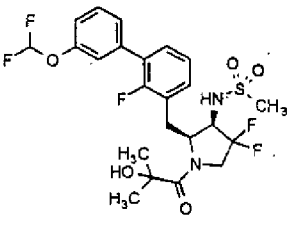
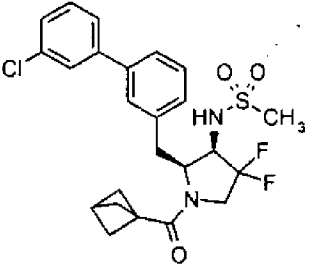
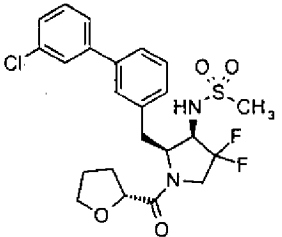
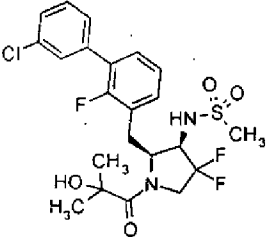
25	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			485,2
26	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			483,2

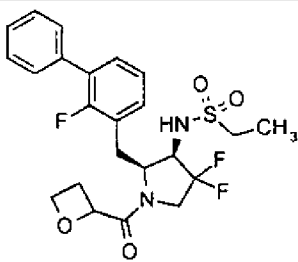
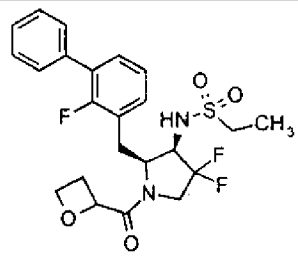
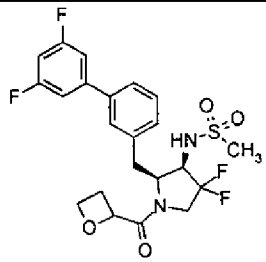
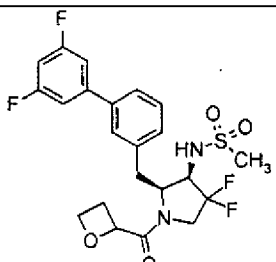
33	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			501,2
34	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			483,2
35	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			473,2
36	N-{(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			501,2
37	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			507,1
38	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			507,2

39	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид		515,2
40	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид		497,2

[00458]

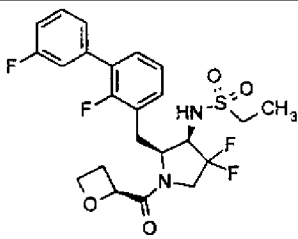
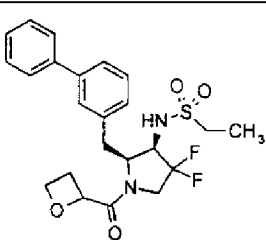
Таблица 1-6

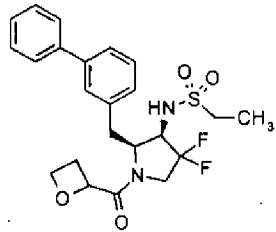
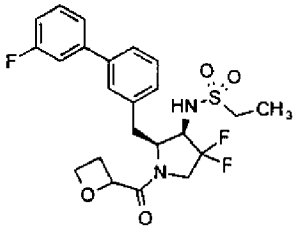
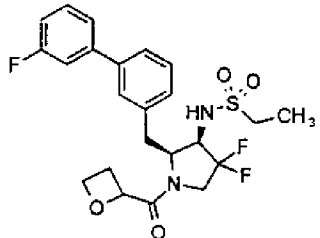
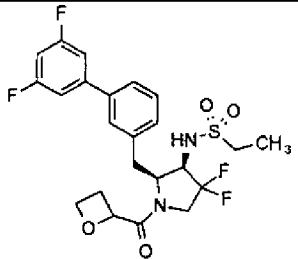
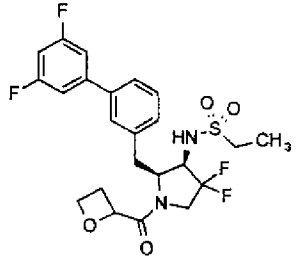
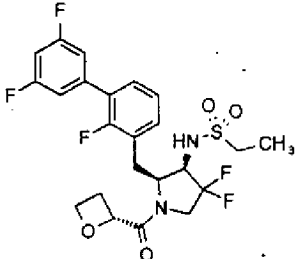
41	N-[(2S,3R)-2-{[3'-(диформетокси)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид		537,1
42	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-[(3'-хлор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил} метансульфонамид		495,1
43	N-{(2S,3R)-2-[(3'-хлор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид		499,1
44	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид		505,1

45	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания			483,2
46	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			483,1
47	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания			487,2
48	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания			487,1

[00459]

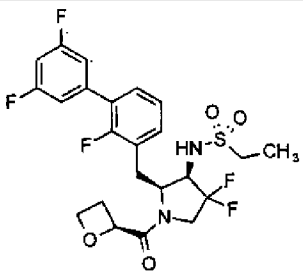
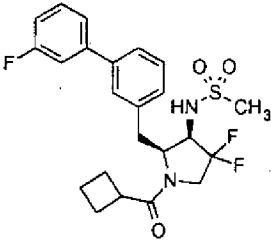
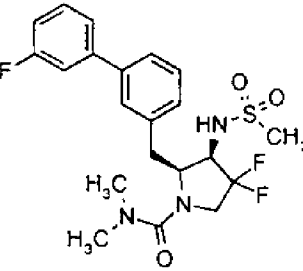
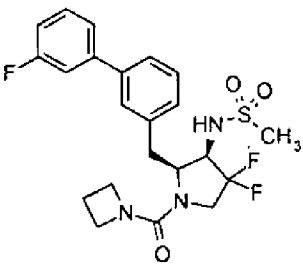
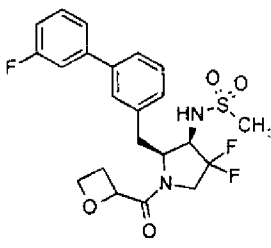
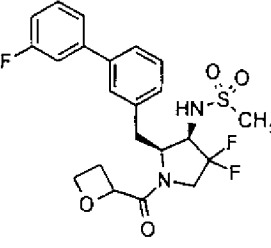
Таблица 1-7

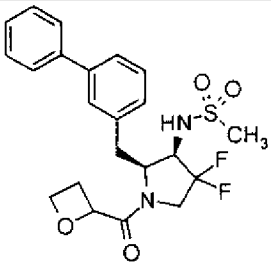
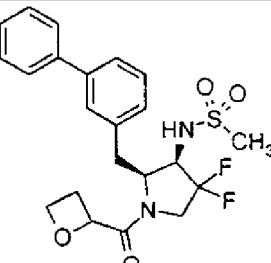
49	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			501,1
50	N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания			465,2

51	N-[(2S,3R)-2-[[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			465,2
52	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания			483,2
53	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			483,2
54	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания			501,2
55	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			501,1
56	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			519,1

[00460]

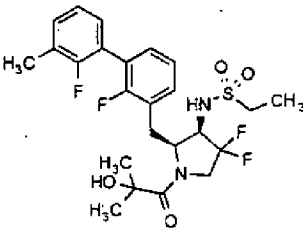
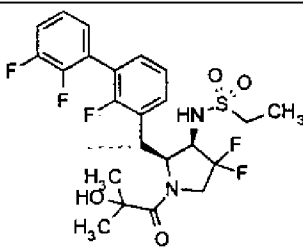
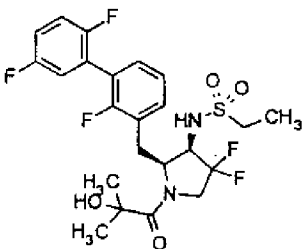
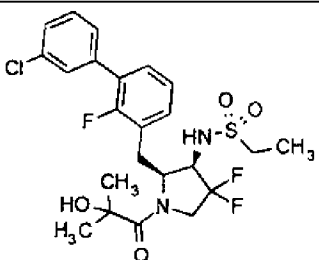
Таблица 1-8

57	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			519,1
58	N-{(2S,3R)-1-(циклобутанкарбонил)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			467,2
59	(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(метансульфонил)амино]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			456,2
60	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			468,2
61	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания			469,2
62	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания			469,2

63	N-[(2S,3R)-2-([(1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания			451,2
64	N-[(2S,3R)-2-([(1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания			451,2

[00461]

Таблица 1-9

65	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			517,2
66	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			521,1
67	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			521,1
68	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			519,1

69	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			500,2
70	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(4-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			500,2
71	N-[(2S,3R)-2-{[3-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			514,2
72	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			519,1

[00462]

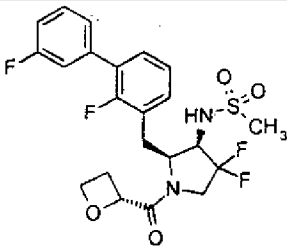
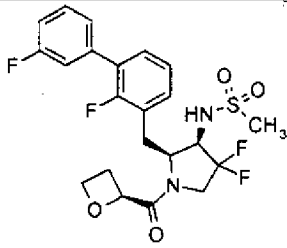
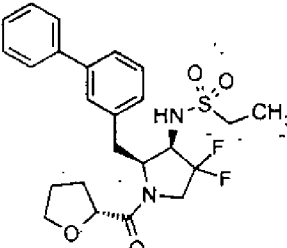
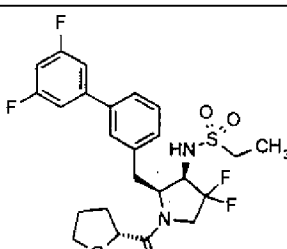
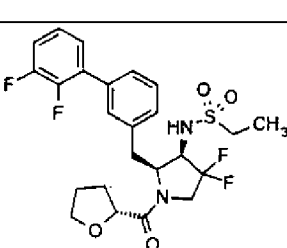
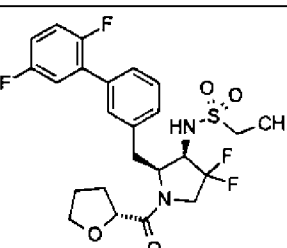
Таблица 1-10

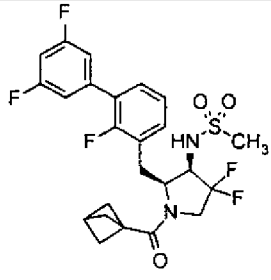
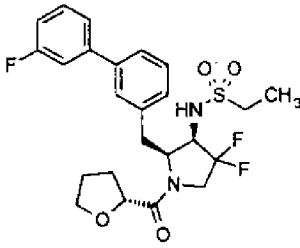
73	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			483,2
74	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			519,1

75	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			519,1
76	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			483,2
77	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			455,2
78	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			479,2
79	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания			469,2
80	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания			469,2

[00463]

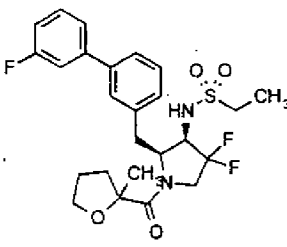
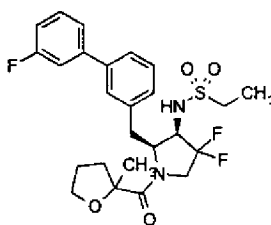
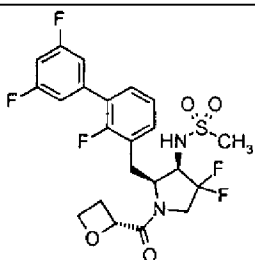
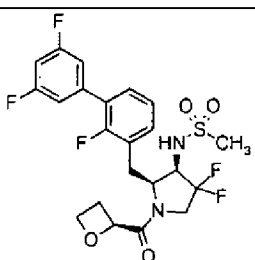
Таблица 1-11

81	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			487,2
82	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			487,2
83	N-{(2S,3R)-2-[(1,1'-бифенил]-3-ил)метил}-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			479,2
84	N-{(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			515,2
85	N-{(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			515,2
86	N-{(2S,3R)-2-[(2',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			515,2

87	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид		515,3
88	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид		497,2

[00464]

Таблица 1-12

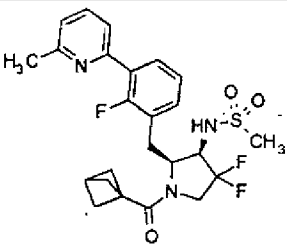
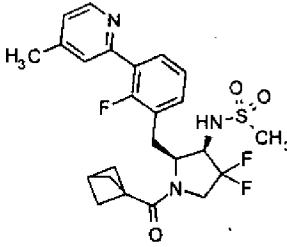
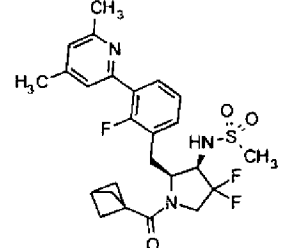
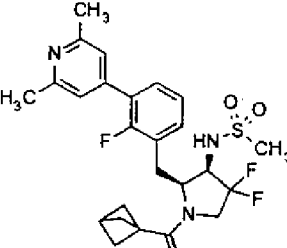
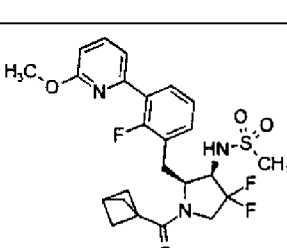
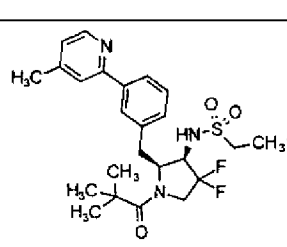
89	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилоксолан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания		511,2
90	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилоксолан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания		511,2
91	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид		505,1
92	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид		505,1

93	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамид		511,2
94	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		487,2
95	рац-N-[(2S,3R,4S)-2-[(1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид		435,2
96	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид		493,2

[00465]

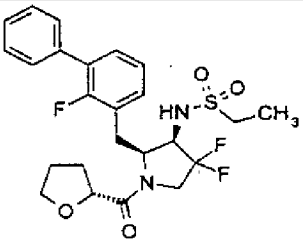
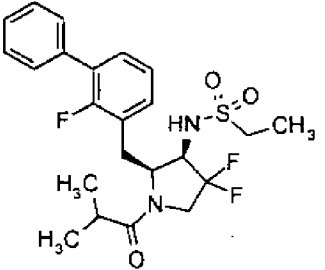
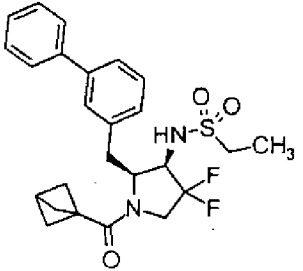
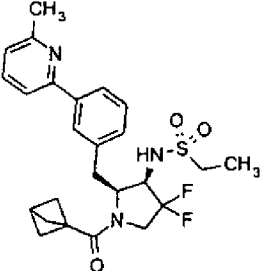
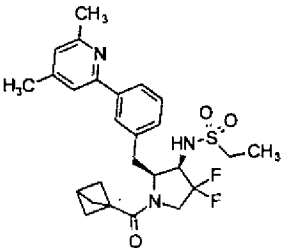
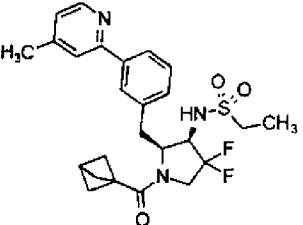
Таблица 1-13

97	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		469,2
98	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид		473,2

99	N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил} пирролидин-3-ил]метансульфонамид			494,2
100	N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(4-метилпиридин-2-ил)фенил]метил} пирролидин-3-ил]метансульфонамид			494,2
101	N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-{[3-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид			508,2
102	N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-{[3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид			508,2
103	N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метоксипиридин-2-ил)фенил]метил} пирролидин-3-ил]метансульфонамид			510,2
104	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноил)-4,4-дифтор-2-{[3-(4-метилпиридин-2-ил)фенил]метил} пирролидин-3-ил]этансульфонамид			480,2

[00466]

Таблица 1-14

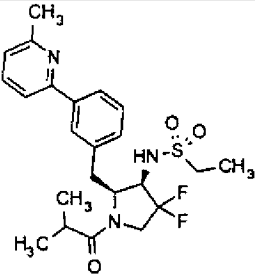
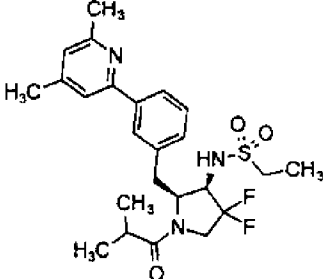
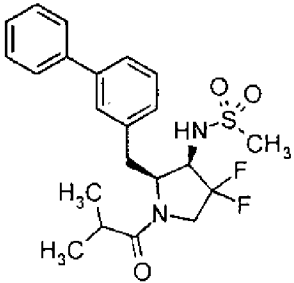
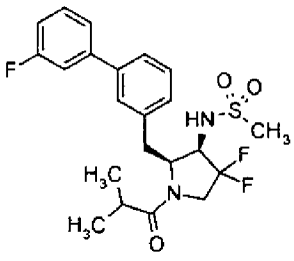
105	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			497,1
106	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			469,2
107	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-([(1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			475,2
108	N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-{[3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}пирролидин-3-ил]этансульфонамид			490,2
109	N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-{[3-(4,6-диметилпиридин-2-ил)фенил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид			504,2
110	N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-{[3-(4-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}пирролидин-3-ил]этансульфонамид			490,2

111	N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-{[3-(2,6-диметилпуридин-4-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид		509,1
112	N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-{[3-(4,6-диметилпуридин-2-ил)фенил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид		505,2

[00467]

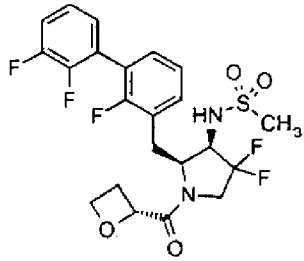
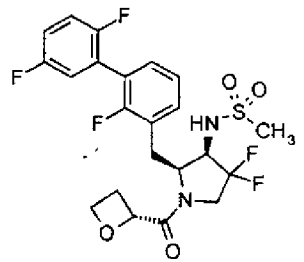
Таблица 1-15

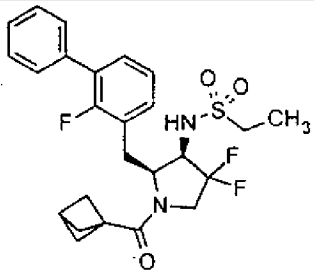
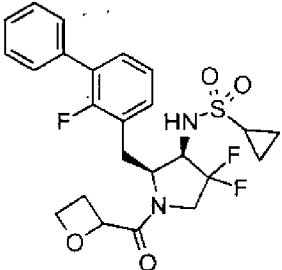
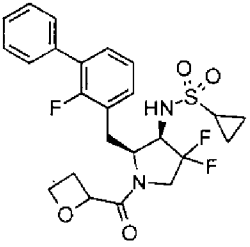
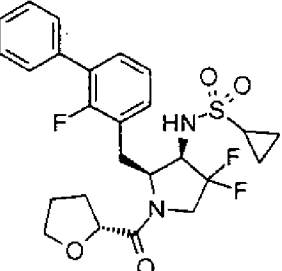
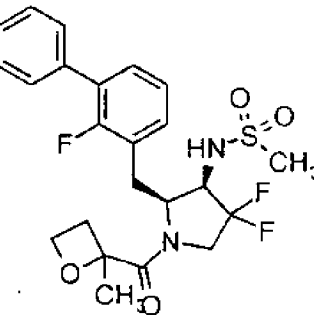
113	N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-{[3-(6-метоксипиридин-2-ил)фенил]метил}пирролидин-3-ил]этансульфонамид		506,2
114	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-{[3-(4-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}пирролидин-3-ил]этансульфонамид		466,2
115	N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		451,2
116	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		487,2

117	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-{[3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}пирролидин-3-ил]этансульфонамид			466,2
118	N-[(2S,3R)-2-{[3-(4,6-диметилпиридин-2-ил)фенил]метил}-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			480,2
119	N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-бифенил)-3-ил]метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			437,2
120	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			453,2

[00468]

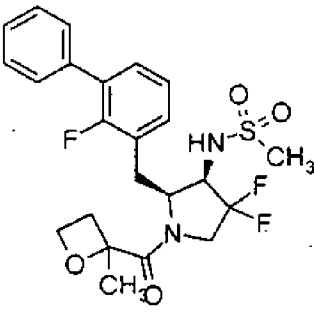
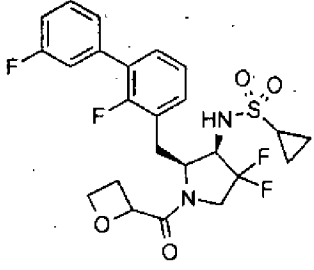
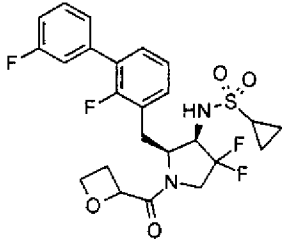
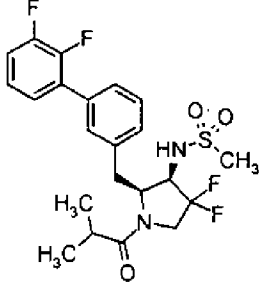
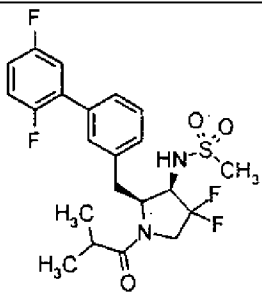
Таблица 1-16

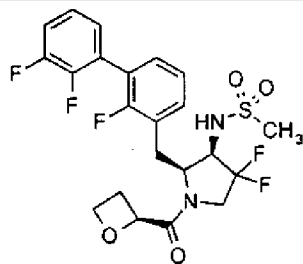
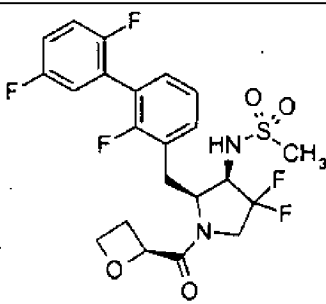
121	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			505,1
122	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			505,1

123	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			493,3
124	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			495,2
125	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания			495,2
126	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид			509,2
127	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилоксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания с применением ВЭЖХ (колодка: CHIRALPAK IC (4,6 мм ВД×250 мм, 5 мкм), подвижная фаза: гексан/EtOH/диэтиламин=550/450/1 (об./об./об.))			483,2

[00469]

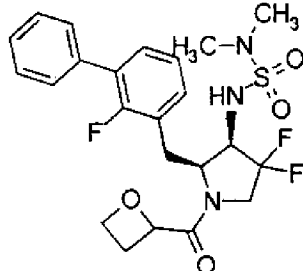
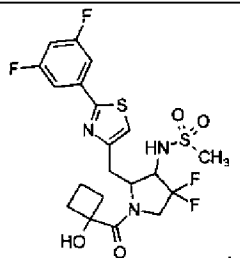
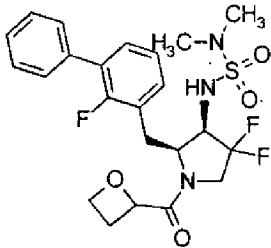
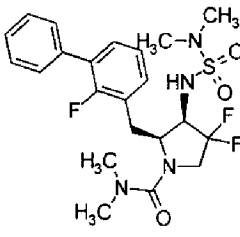
Таблица 1-17

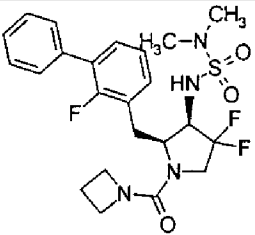
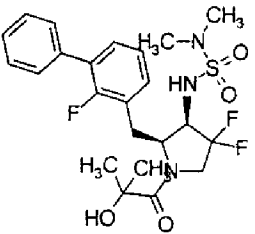
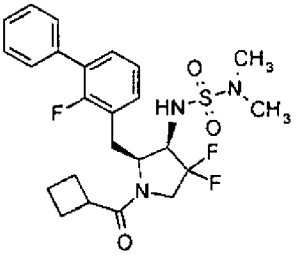
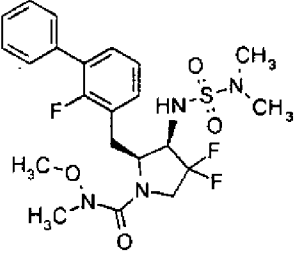
128	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилоксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания с применением ВЭЖХ (колонка : CHIRALPAK IC (4,6 мм ВД×250 мм, 5 мкм), подвижная фаза : гексан/EtOH/ диэтиламин=550/450/1 (об./об./об.))			483,2
129	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			513,2
130	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания			513,1
131	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			473,2
132	N-[(2S,3R)-2-[(2',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			473,2

133	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			505,1
134	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			505,1

[00470]

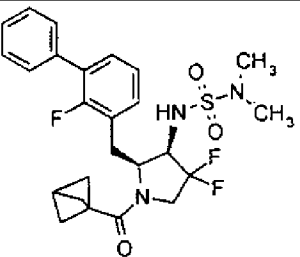
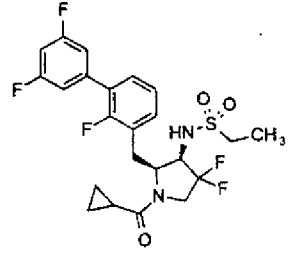
Таблица 1-18

135	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид с более коротким временем удержания			498,1
136	рац-N-[(2S,3R)-2-{[2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			508,1
137	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид с большим временем удержания			498,1
138	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			485,2

139	N'-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид		497,2
140	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид		500,3
141	N'-{(2S,3R)-1-(циклобутанкарбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид		496,2
142	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамид		501,2

[00471]

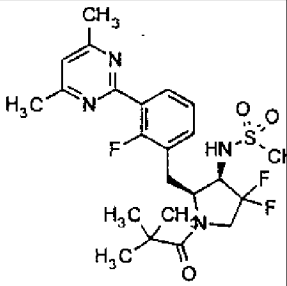
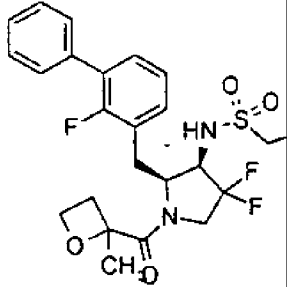
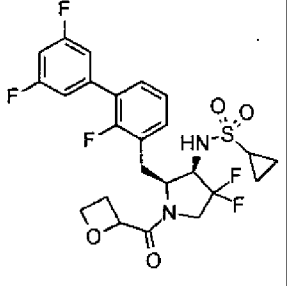
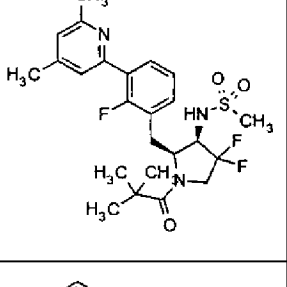
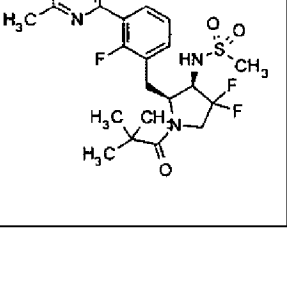
Таблица 1-19

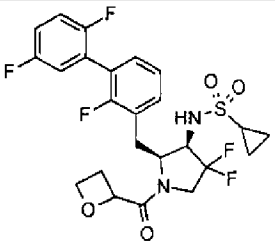
143	N'-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид		508,2
144	N-{(2S,3R)-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид		500,8

145	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			512,2
146	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			505,2
147	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			505,2
148	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			505,2
149	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			484,2
150	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноил)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(4-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}пирролидин-3-ил]метансульфонамид			484,2

[00472]

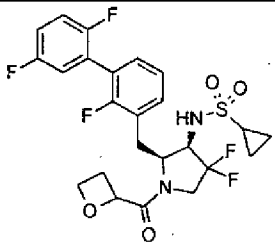
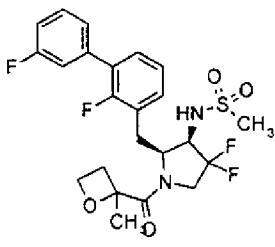
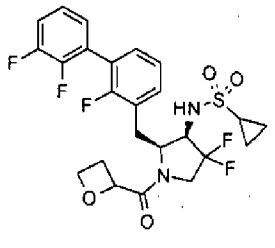
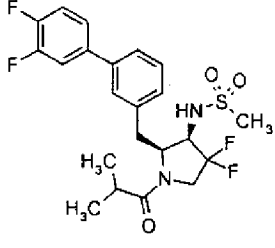
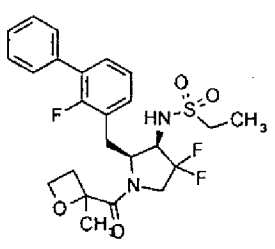
Таблица 1-20

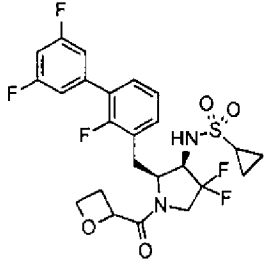
151	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноил)-2-{[3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид			499,3
152	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилоксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания по СЖХ (колонка: CHIRALPAK IC (4,6 мм ВД×150 мм, 5 мкм), подвижная фаза: диоксид углерода/(MeOH/диэтиламин) = 1000/1) = 750/250 (об./об.))			497,2
153	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид с большим временем удержания			531,1
154	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноил)-2-{[3-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид		CF ₃ COOH	498,2
155	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноил)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}пирролидин-3-ил]метансульфонамид		CF ₃ COOH	484,2

156	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид с большим временем удержания			531,1
-----	---	--	--	-------

[00473]

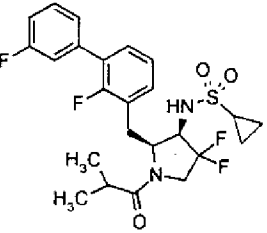
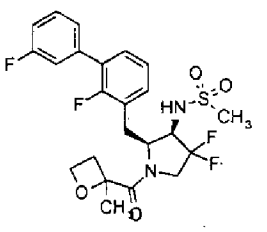
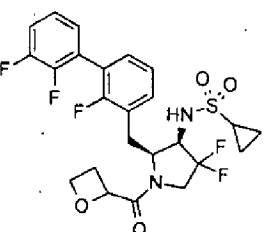
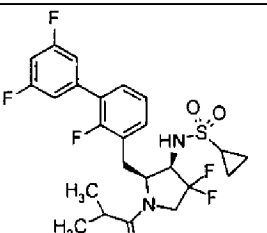
Таблица 1-21

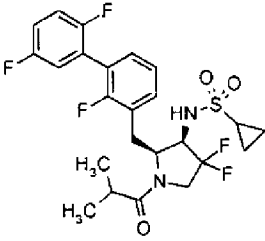
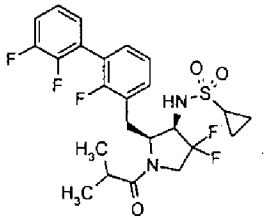
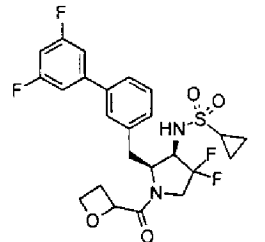
157	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			531,1
158	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилоксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания			501,2
159	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид с большим временем удержания			531,2
160	N-[(2S,3R)-2-[(3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			471,2
161	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилоксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания по СЖХ (колонка: CHIRALPAK IC (4,6 мм ВД×150 ммЛ, 5 мкм), подвижная фаза: диоксид			497,2

	углерода/(MeOH/диэтиламин) = 1000/1) = 750/250 (об./об.))			
162	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			531,2

[00474]

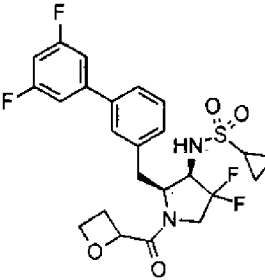
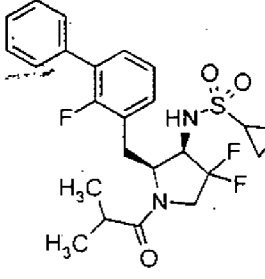
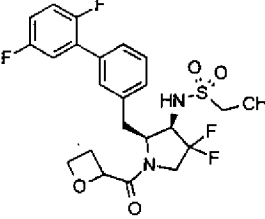
Таблица 1-22

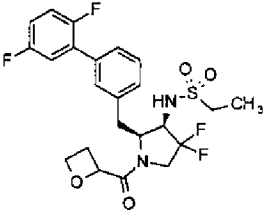
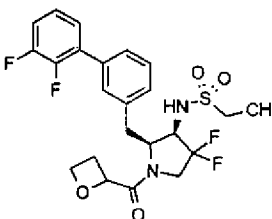
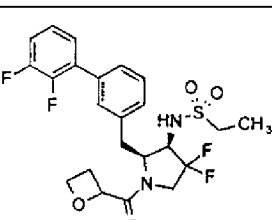
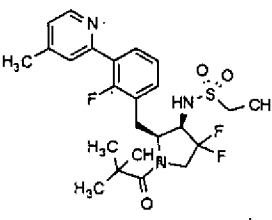
163	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид			499,2
164	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилоксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания			501,1
165	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			531,1
166	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид			517,2

167	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид		517,1
168	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид		517,2
169	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания		513,1

[00475]

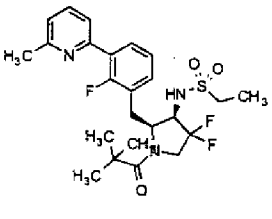
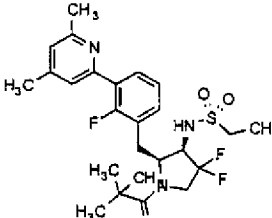
Таблица 1-23

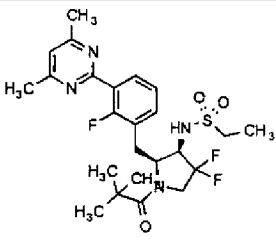
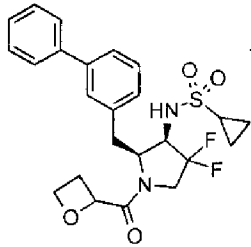
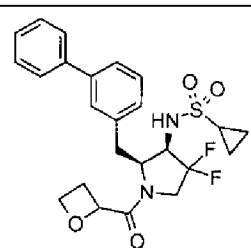
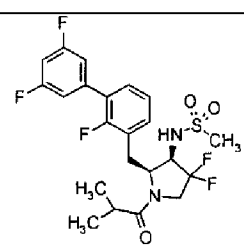
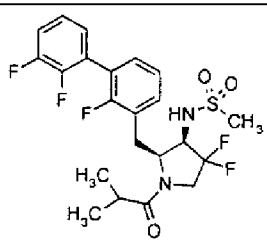
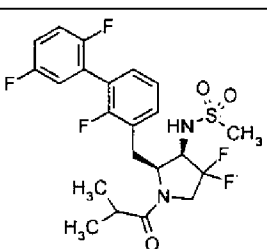
170	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания		513,2
171	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид		481,2
172	N-[(2S,3R)-2-[(2',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания		501,1

173	N-[(2S,3R)-2-[(2',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания		501,1
174	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания		501,2
175	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания		501,2
176	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноил)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(4-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}пирролидин-3-ил]этансульфонамид		498,2

[00476]

Таблица 1-24

177	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноил)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}пирролидин-3-ил]этансульфонамид		498,2
178	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноил)-2-{[3-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид		512,2

179	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноил)-2-{[3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид		513,3
180	N-[(2S,3R)-2-[[[1,1'-бифенил]-3-ил]метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания		477,2
181	N-[(2S,3R)-2-[[[1,1'-бифенил]-3-ил]метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания		477,2
182	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид		489,2
183	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид		491,1
184	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид		491,2

[00477]

Таблица 1-25

185	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил]этансульфонамид		515,2
186	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		487,2
187	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания		501,2
188	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания		501,1
189	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилоксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания		515,2
190	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид		499,2

191	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания			513,2
192	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			513,2

[00478]

Таблица 1-26

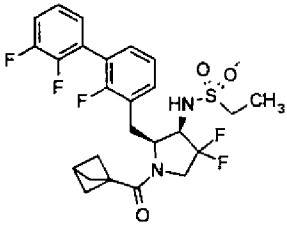
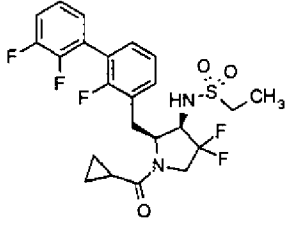
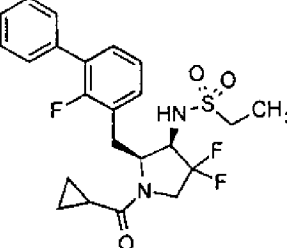
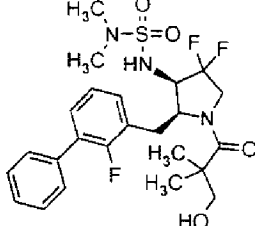
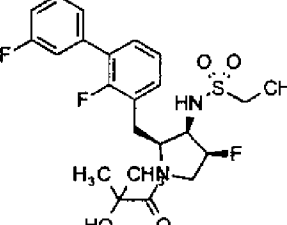
193	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2S)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			483,2
194	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилоксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания			515,1
195	рац-N-{(2S,3R,4R)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-4-метил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			503,2
196	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			489,2

197	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			515,2
198	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			515,2
199	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			511,2

[00479]

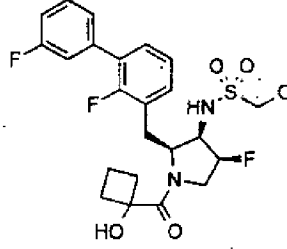
Таблица 1-27

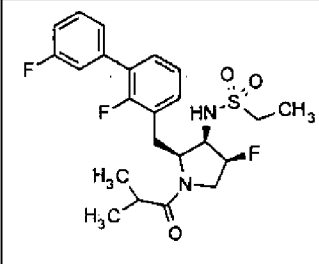
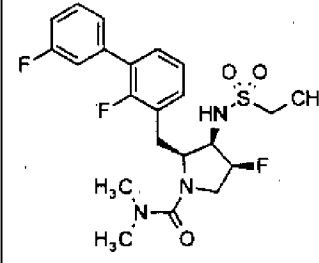
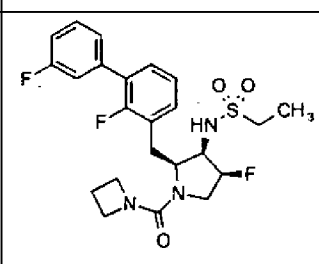
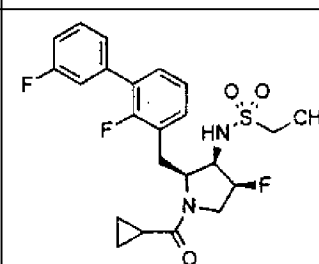
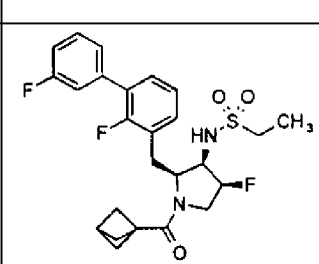
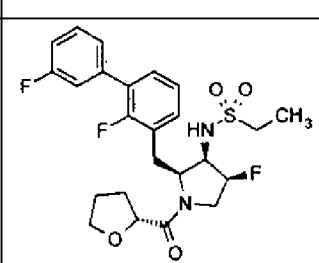
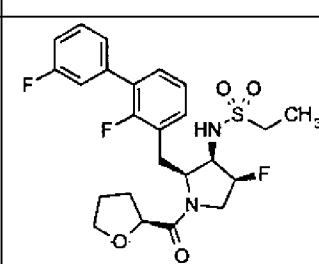
200	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			529,0
201	N-{(2S,3R)-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			503,1
202	N-{(2S,3R)-1-(циклопропанкарбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			485,1

203	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид		529,1
204	N-{(2S,3R)-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид		503,2
205	N-{(2S,3R)-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид		467,2
206	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид		514,2
207	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		485,2

[00480]

Таблица 1-28

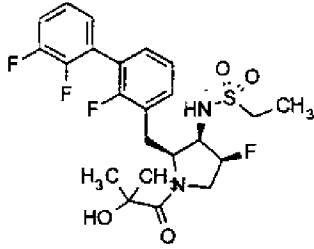
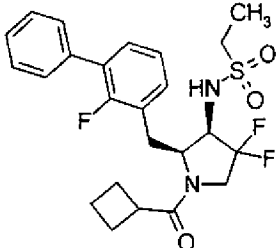
208	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		497,1
-----	---	--	-------

209	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			469,2
210	(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			470,2
211	N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			482,2
212	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			467,2
213	N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			493,2
214	N-{(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			497,3
215	N-{(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-[(2S)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			497,3

[00481]

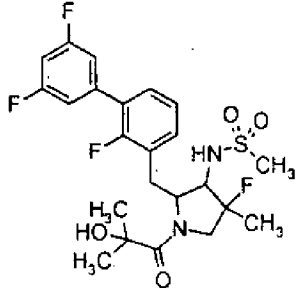
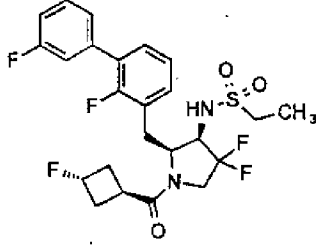
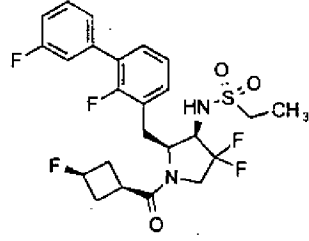
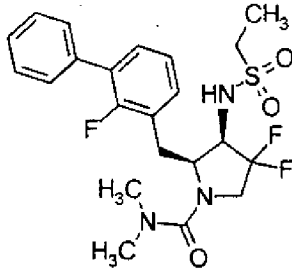
Таблица 1-29

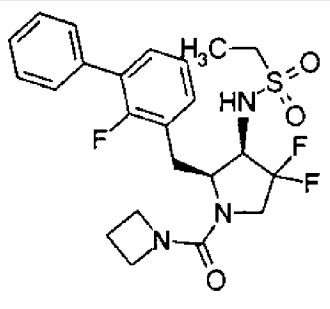
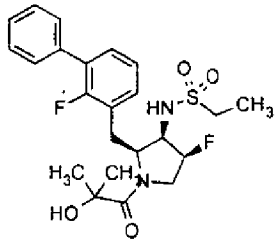
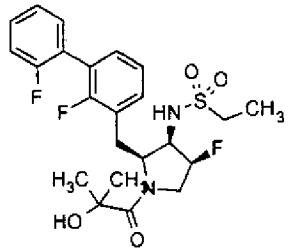
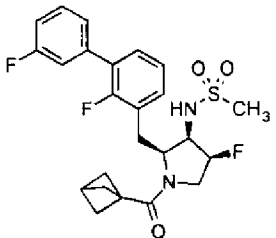
216	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания		483,2
217	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания		483,2
218	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид		533,3
219	N-{(2S,3R)-1-(3,3-дифторацетилен-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамид		536,4
220	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид		503,4
221	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид		503,4

222	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			503,4
223	N-{(2S,3R)-1-(циклобутанкарбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			481,4

[00482]

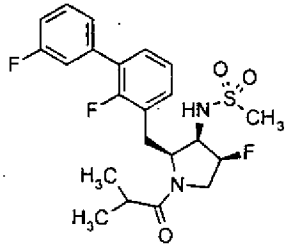
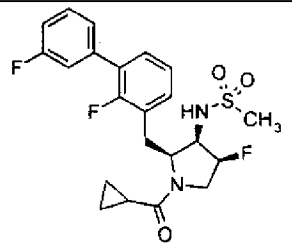
Таблица 1-30

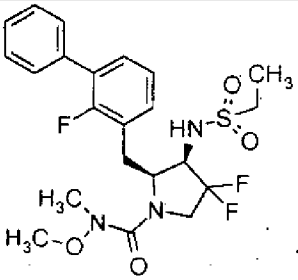
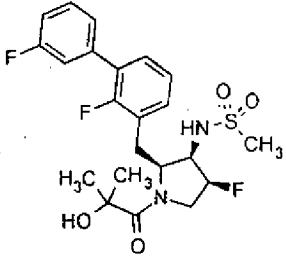
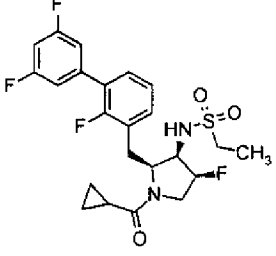
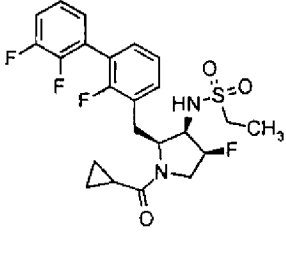
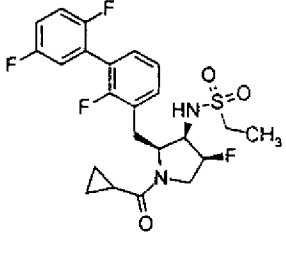
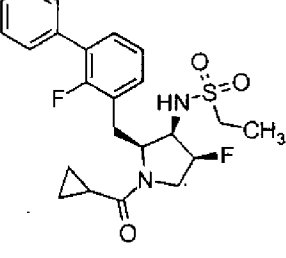
224	рац-N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-4-метил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			503,4
225	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			515,2
226	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			515,2
227	(2S,3R)-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			470,4

228	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид		482,4
229	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		467,4
230	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		485,5
231	N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}метансульфонамид		479,4

[00483]

Таблица 1-31

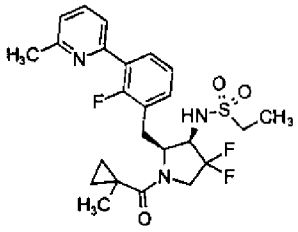
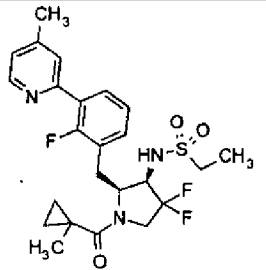
232	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид		455,4
233	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}метансульфонамид		453,4

234	(2S,3R)-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамид			486,4
235	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			471,4
236	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			485,4
237	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			485,4
238	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			485,4
239	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			449,4

[00484]

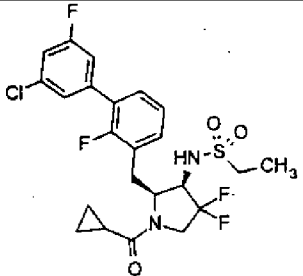
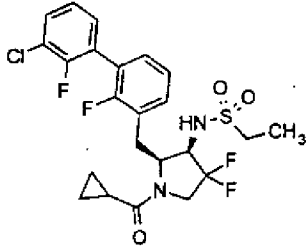
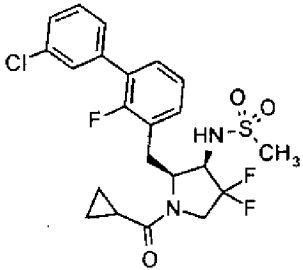
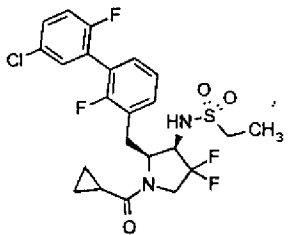
Таблица 1-32

240	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			489,3
241	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			489,4
242	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			489,4
243	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			453,4
244	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			471,4
245	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид			503,1

246	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}-1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			496,2
247	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(4-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}-1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			496,1

[00485]

Таблица 1-33

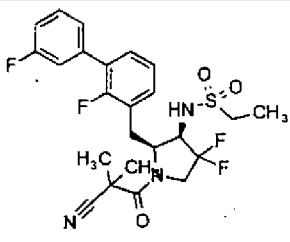
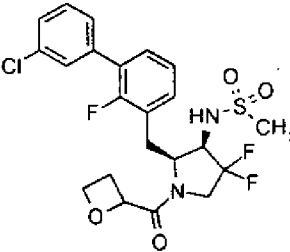
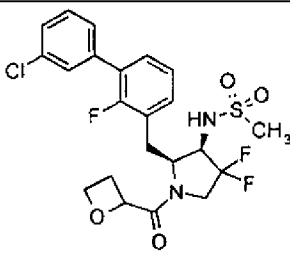
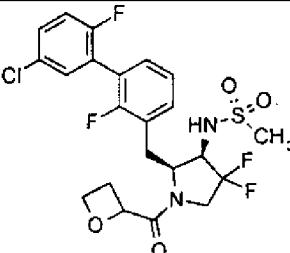
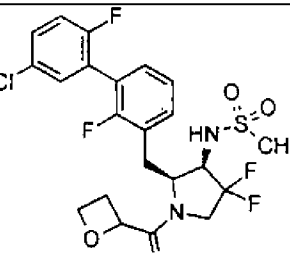
248	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид			519,1
249	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид			519,1
250	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид			487,1
251	N-[(2S,3R)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид			519,1

252	N-[(2S,3R)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид			505,1
253	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид			505,1
254	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид			501,1
255	N-[(2S,3R)-2-{[3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифтор-1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			511,2

[00486]

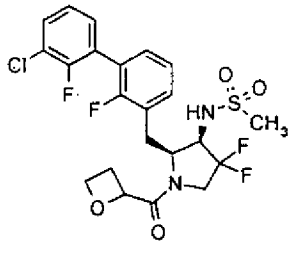
Таблица 1-34

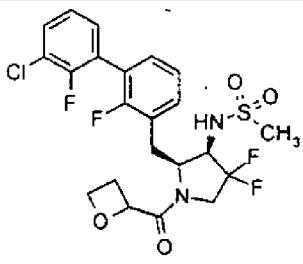
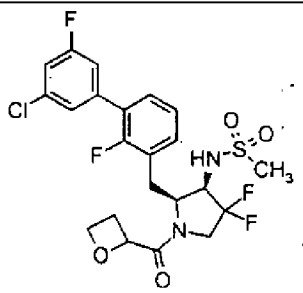
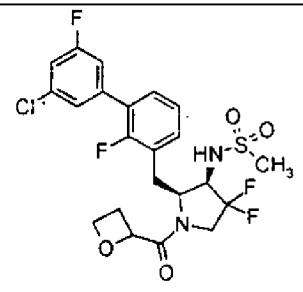
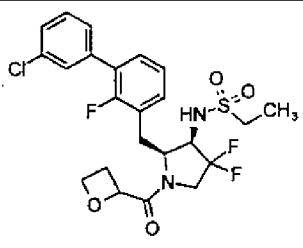
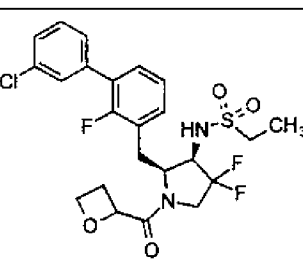
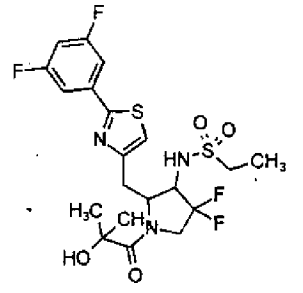
256	этил (2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат			487,2
257	N-{(2S,3R)-1-бутаноил-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			487,4

258	N-{(2S,3R)-1-(2-циано-2-метилпропаноил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			510,2
259	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания			503,4
260	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания			503,4
261	N-[(2S,3R)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания			521,3
262	N-[(2S,3R)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания			521,3

[00487]

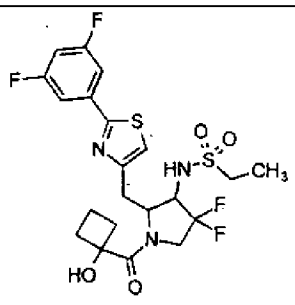
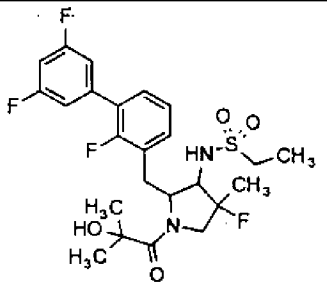
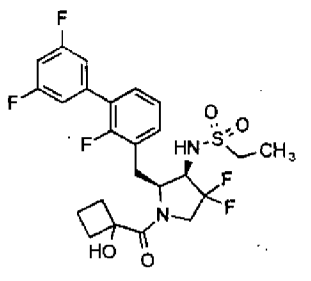
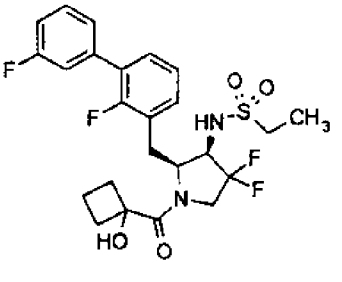
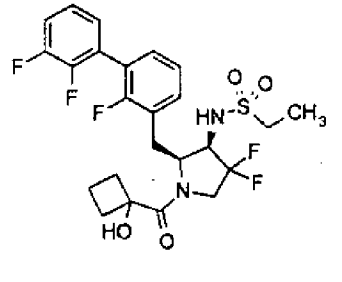
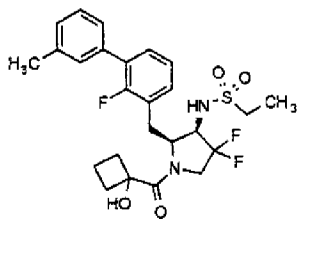
Таблица 1-35

263	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания			521,3
-----	--	--	--	-------

264	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания			521,3
265	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания			521,3
266	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания			521,3
267	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания			517,4
268	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			517,4
269	рац-N-[(2S,3R)-2-{[2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			510,2

[00488]

Таблица 1-36

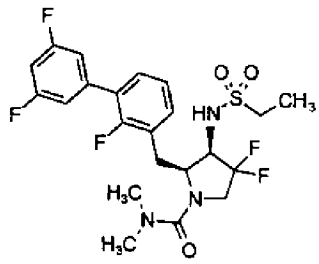
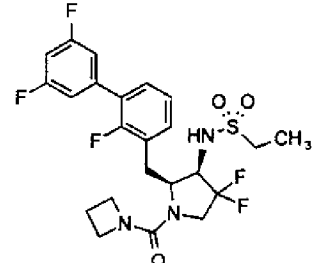
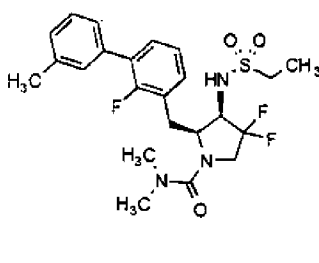
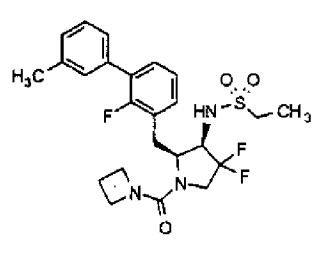
270	рац-N-[(2S,3R)-2-{[2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			522,1
271	рац-N-{(2S,3R,4R)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-4-метил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			517,2
272	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			531,2
273	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			515,2
274	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			533,2
275	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			511,2

276	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		529,2
277	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания		497,2

[00489]

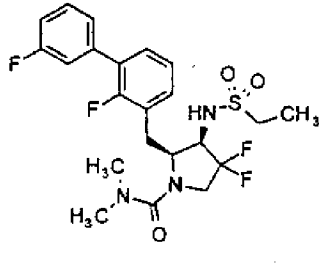
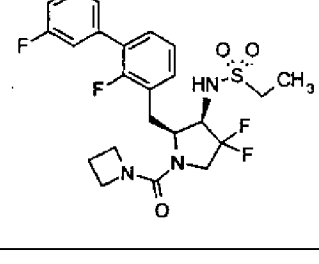
Таблица 1-37

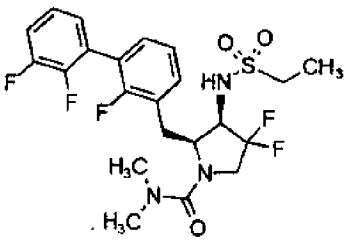
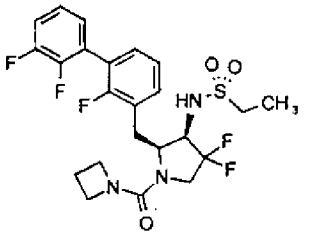
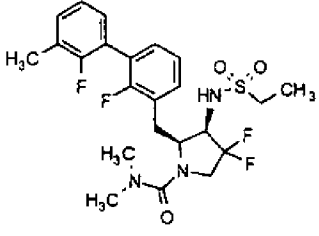
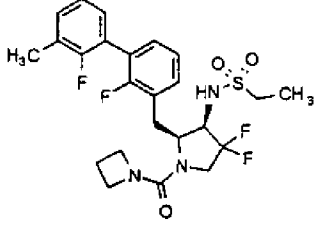
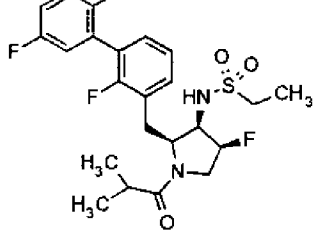
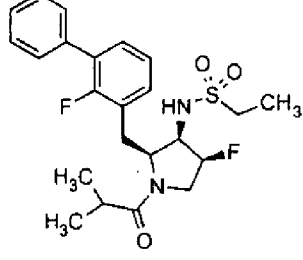
278	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания		515,2
279	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания		497,2
280	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания		515,2
281	N-[(2S,3R)-2-{[3-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифтор-1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		510,2

282	(2S,3R)-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифтор-N, N-диметил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамид			506,2
283	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			518,2
284	(2S,3R)-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			484,2
285	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			496,2

[00490]

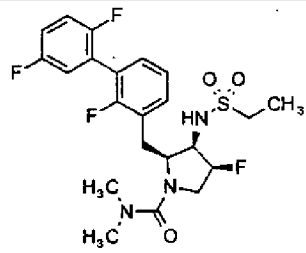
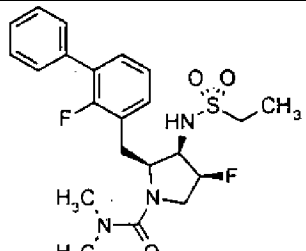
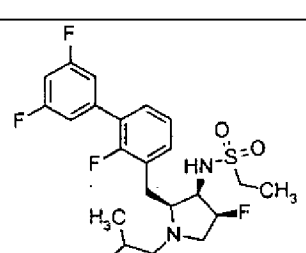
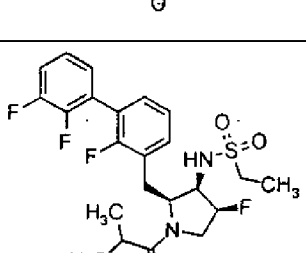
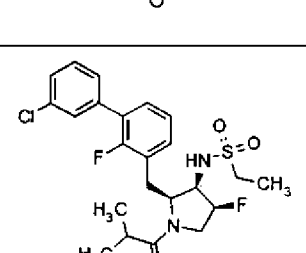
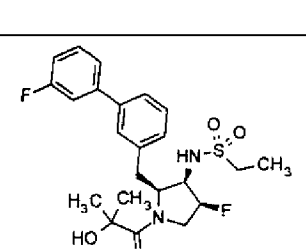
Таблица 1-38

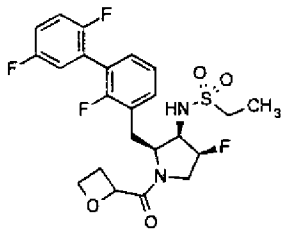
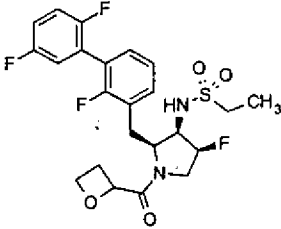
286	(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			488,2
287	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			500,2

288	(2S,3R)-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифтор-N, N-диметил-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамид			506,2
289	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			518,1
290	(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			502,2
291	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			514,1
292	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			487,2
293	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			451,3

[00491]

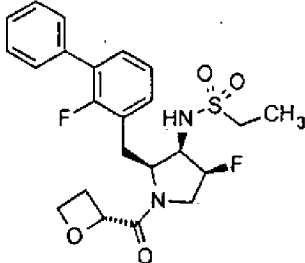
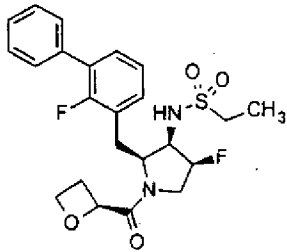
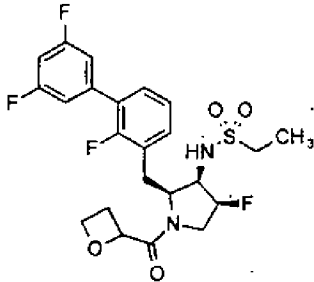
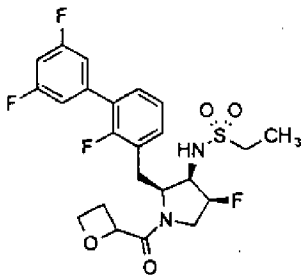
Таблица 1-39

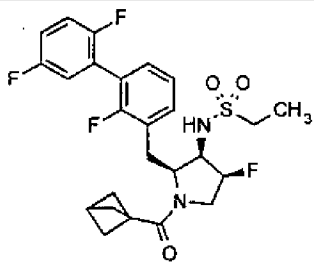
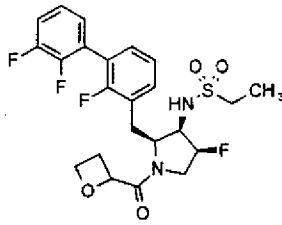
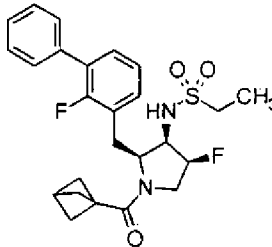
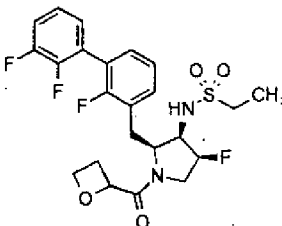
294	(2S,3R,4S)-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-N, N-диметил-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамид			488,2
295	(2S,3R,4S)-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			452,2
296	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			487,2
297	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			487,2
298	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			485,2
299	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			467,2

300	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания			501,2
301	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с большим временем удержания			501,1

[00492]

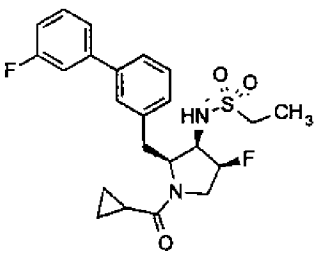
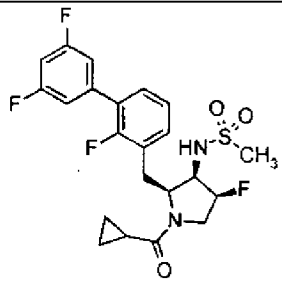
Таблица 1-40

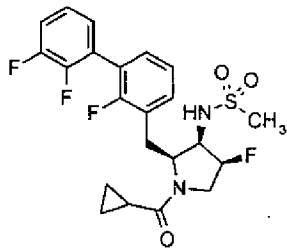
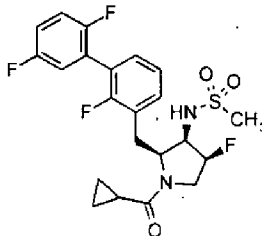
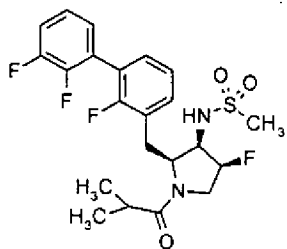
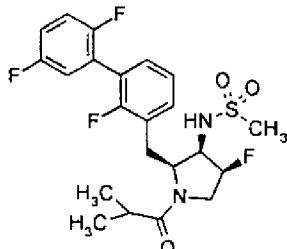
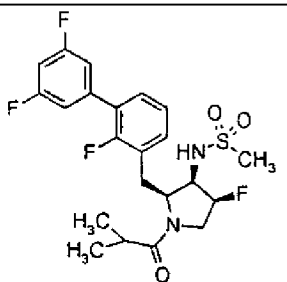
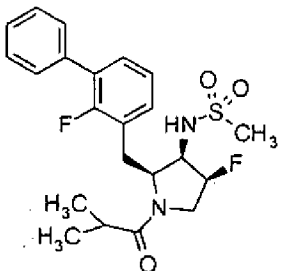
302	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-((2R)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			465,2
303	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-((2S)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			465,2
304	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания			501,2
305	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с большим временем удержания			501,1

306	N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			511,2
307	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания			501,1
308	N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			475,3
309	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с большим временем удержания			501,1

[00493]

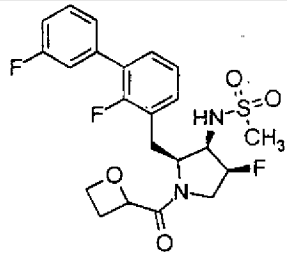
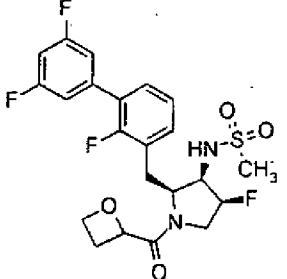
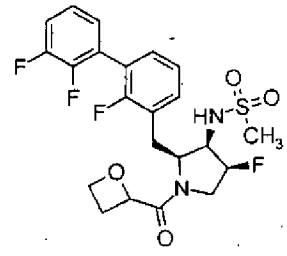
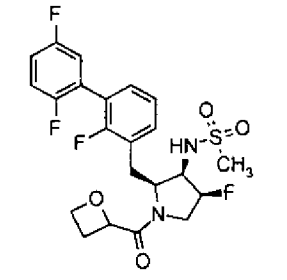
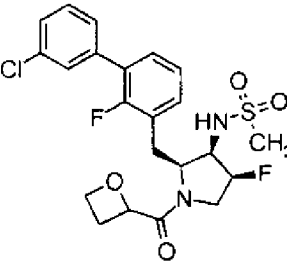
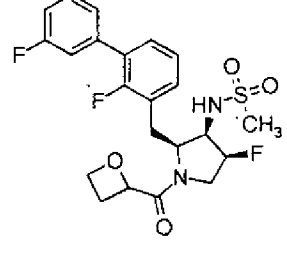
Таблица 1-41

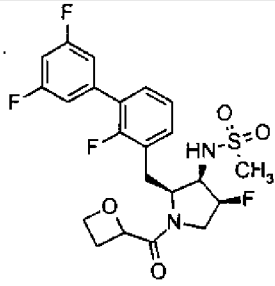
310	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			449,0
311	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			468,9

312	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			471,0
313	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			471,0
314	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			473,0
315	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			473,0
316	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			473,0
317	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			437,1

[00494]

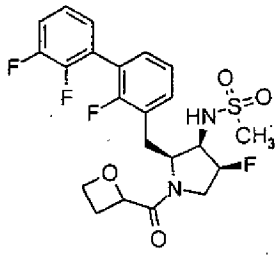
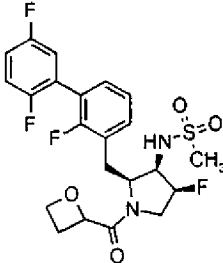
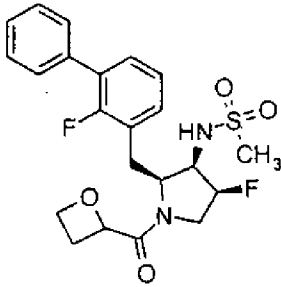
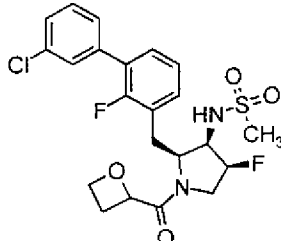
Таблица 1-42

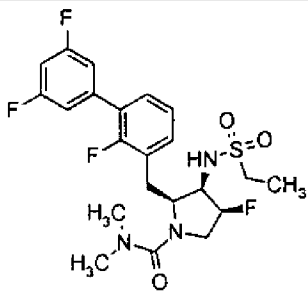
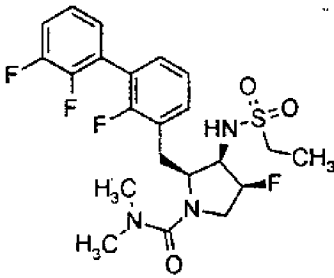
318	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания			469,0
319	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид с большим временем удержания			484,8
320	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид с большим временем удержания			486,9
321	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид с большим временем удержания			486,9
322	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания			484,9
323	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания			469,0

324	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид с более коротким временем удержания			486,9
-----	---	--	--	-------

[00495]

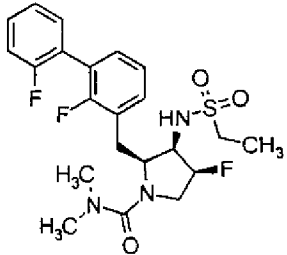
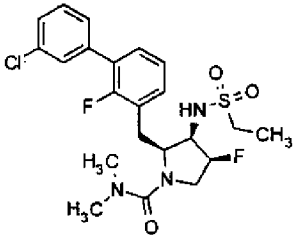
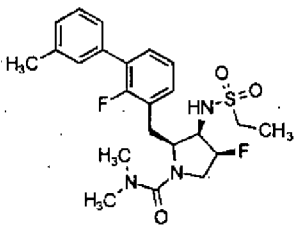
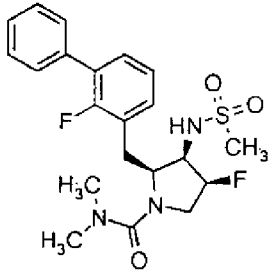
Таблица 1-43

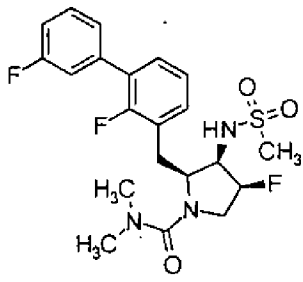
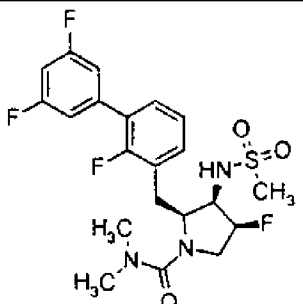
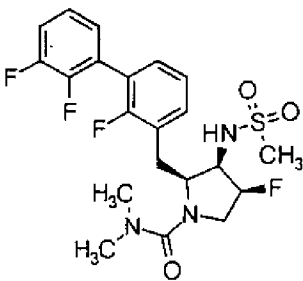
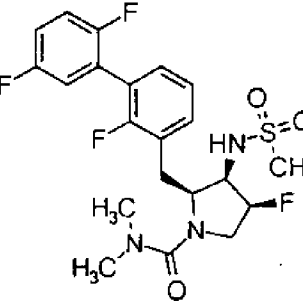
325	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид с более коротким временем удержания			486,9
326	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид с более коротким временем удержания			486,9
327	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид полученный из N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамида с более коротким временем удержания с применением ВЭЖХ (колонок: L-Колонка2 ODS (3,0 мм ВД×50 мм, 3 мкм), подвижная фаза: вода/ацетонитрил (включая 0,05% ТФК)			451,0
328	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания			484,9

329	(2S,3R,4S)-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-N, N-диметил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамид		488,0
330	(2S,3R,4S)-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-N, N-диметил-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамид		488,0

[00496]

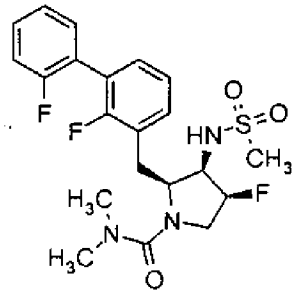
Таблица 1-44

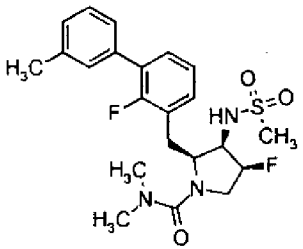
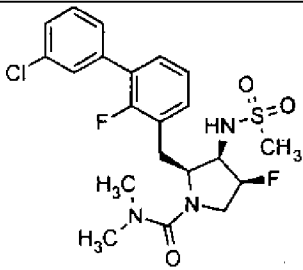
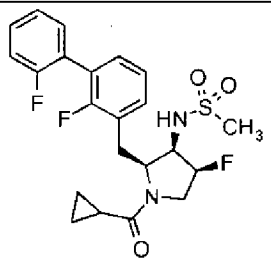
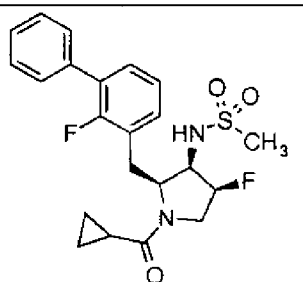
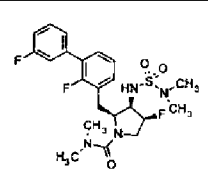
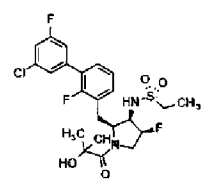
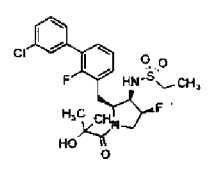
331	(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид		470,0
332	(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид		485,9
333	(2S,3R,4S)-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид		466,0
334	(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(метансульфонил)амино]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид		438,1

335	(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-3-[(метансульфонил)амино]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			456,0
336	(2S,3R,4S)-4-фтор-3-[(метансульфонил)амино]-N, N-диметил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамид			474,0
337	(2S,3R,4S)-4-фтор-3-[(метансульфонил)амино]-N, N-диметил-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамид			474,0
338	(2S,3R,4S)-4-фтор-3-[(метансульфонил)амино]-N, N-диметил-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамид			474,0

[00497]

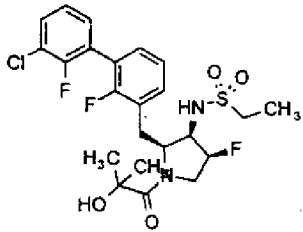
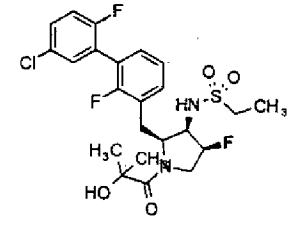
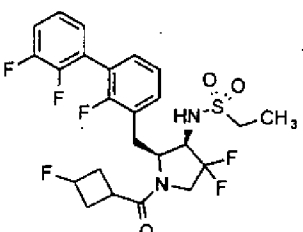
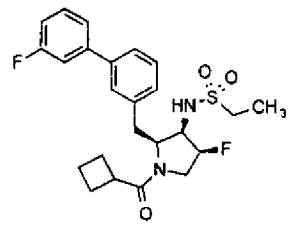
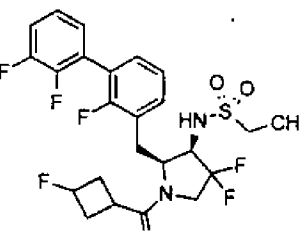
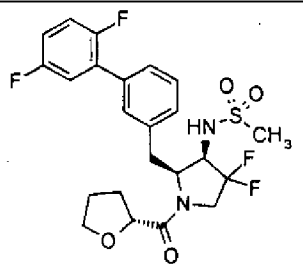
Таблица 1-45

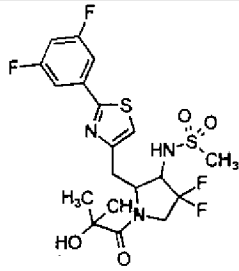
339	(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-3-[(метансульфонил)амино]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			456,0
-----	--	--	--	-------

340	(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(метансульфонил)амино]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			452,0
341	(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-3-[(метансульфонил)амино]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			471,9
342	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил} метансульфонамид			452,9
343	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			435,1
344	(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			485,0
345	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			516,8
346	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			501,0

[00498]

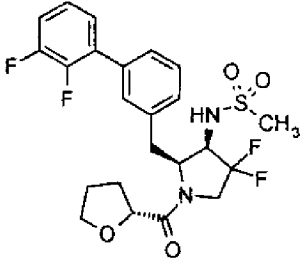
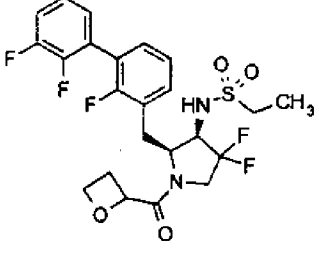
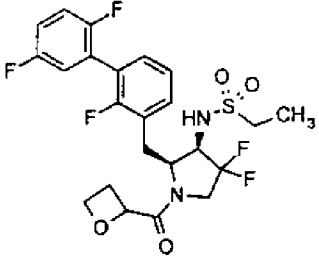
Таблица 1-46

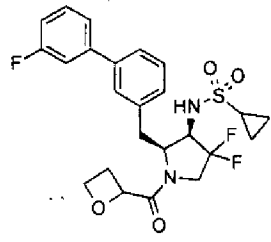
347	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			518,9
348	N-[(2S,3R,4S)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			518,9
349	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с большим временем удержания			532,9
350	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклобутанкарбонил)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			463,0
351	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания			532,9
352	N-{(2S,3R)-2-[(2',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			501,2

353	рац-N-[(2S,3R)-2-{[2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			496,1
-----	--	--	--	-------

[00499]

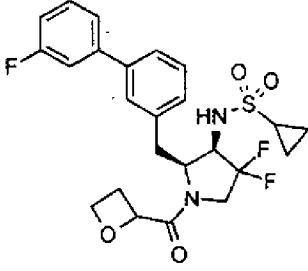
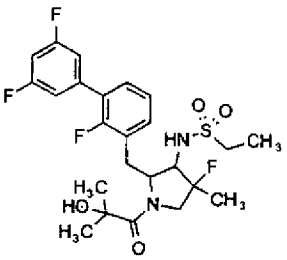
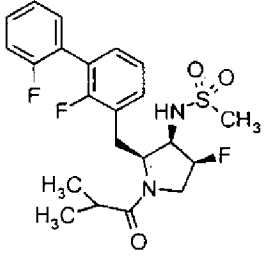
Таблица 1-47

354	N-[(2S,3R)-2-{[2-(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			501,2
355	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил]этансульфонамид полученный из N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида с более коротким временем удержания с применением ВЭЖХ (колонка: L-Колонка2 ODS (3,0 мм ВД×50 мм, 3 мкм), подвижная фаза: вода/ацетонитрил (включая 0,05% ТФК)			519,1
356	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил]этансульфонамид полученный из N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида с более коротким временем удержания с применением ВЭЖХ (колонка: L-Колонка2 ODS (3,0 мм ВД×50			519,2

	ммл, 3 мкм), подвижная фаза: вода/ацетонитрил (включая 0,05% ТФК)			
357	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			495,2

[00500]

Таблица 1-48

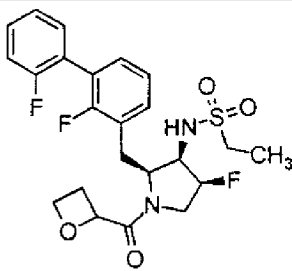
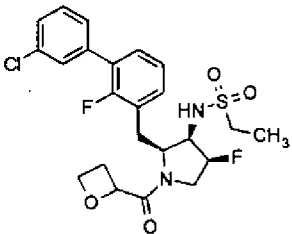
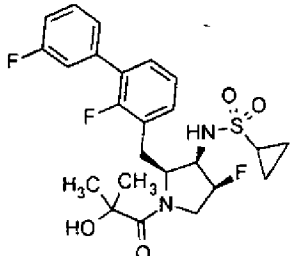
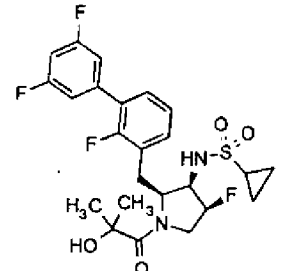
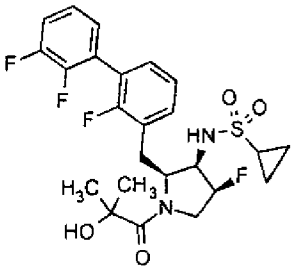
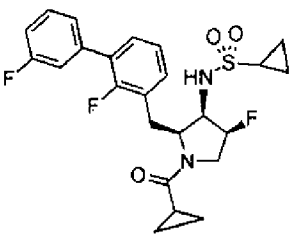
358	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания			495,2
359	рац-N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-4-метил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			517,3
360	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			455,2

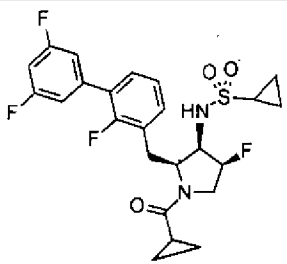
361	N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			497,2
362	N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			461,2
363	N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			497,2
364	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			479,2
365	N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			511,2

[00501]

Таблица 1-49

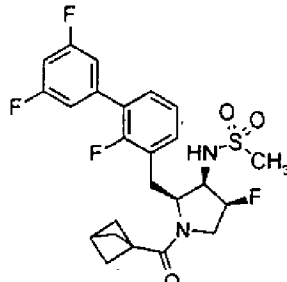
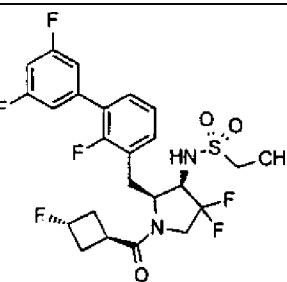
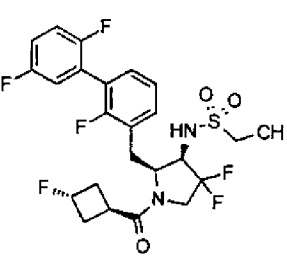
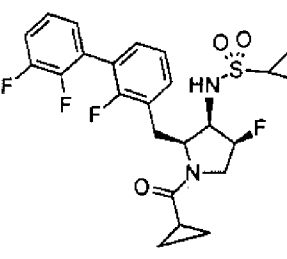
366	N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			511,1
-----	---	--	--	-------

367	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			483,2
368	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			499,2
369	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид			497,2
370	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид			515,2
371	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид			515,1
372	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид			479,2

373	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид			497,2
-----	--	--	--	-------

[00502]

Таблица 1-50

374	N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			497,2
375	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1г,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			533,2
376	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1г,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			533,2
377	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид			497,2

378	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			497,2
379	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид			497,2
380	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			533,2

[00503]

Таблица 1-51

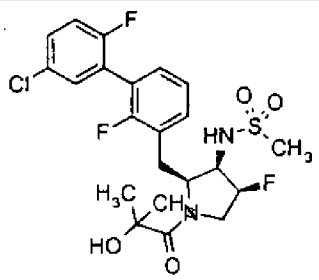
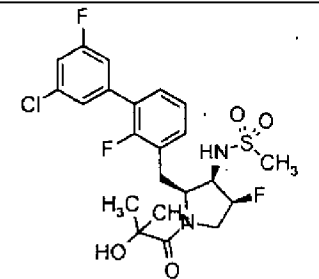
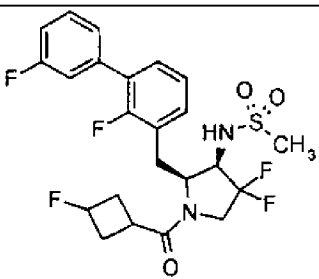
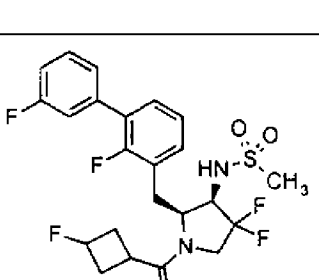
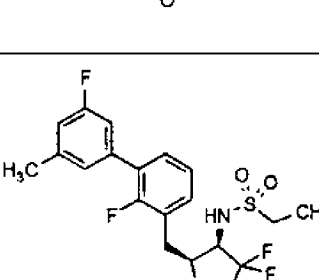
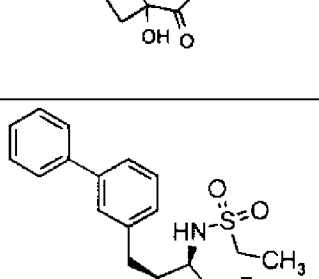
381	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			533,2
382	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид			481,2
383	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			499,2

384	N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид			505,2
385	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			495,1
386	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания			495,2
387	(2S,3R,4S)-3-[(циклопропансульфонил)амино]-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			482,2
388	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			487,1

[00504]

Таблица 1-52

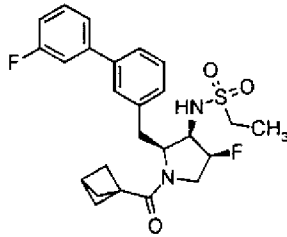
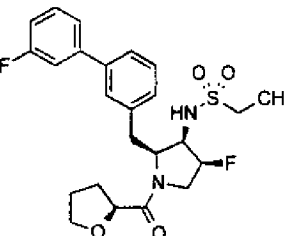
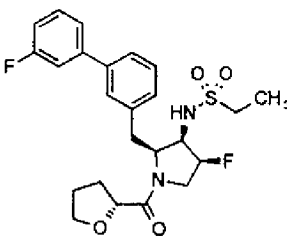
389	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			505,1
-----	--	--	--	-------

390	N-[(2S,3R,4S)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			505,1
391	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			505,1
392	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания			501,2
393	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания			501,2
394	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			529,1
395	N-[(2S,3R,4S)-2-[(1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]этансульфонамид			431,1

[00505]

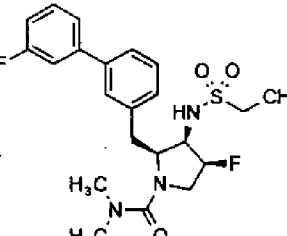
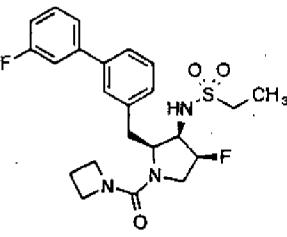
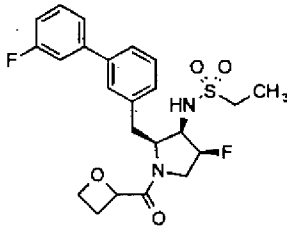
Таблица 1-53

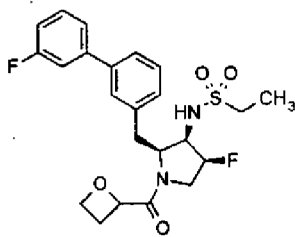
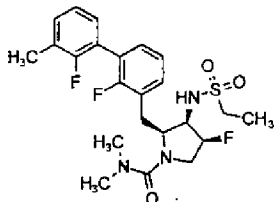
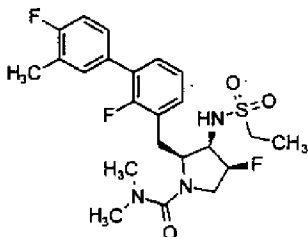
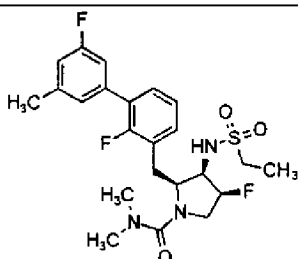
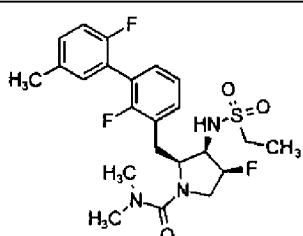
396	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			467,0
397	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			467,0
398	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-2-[(2',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			467,0
399	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			449,1
400	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			451,1

401	N-{(2S,3R,4S)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			475,0
402	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2S)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			479,0
403	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			479,0

[00506]

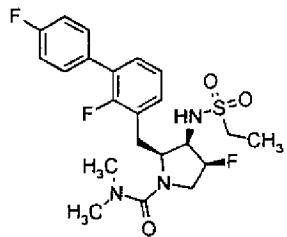
Таблица 1-54

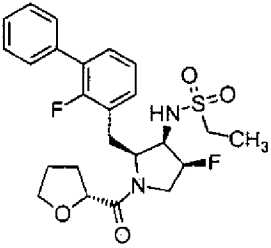
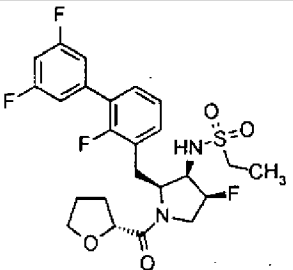
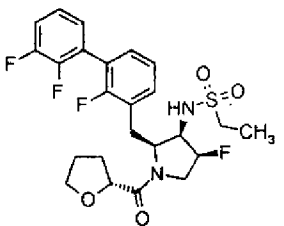
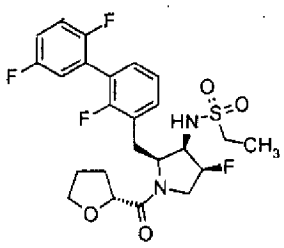
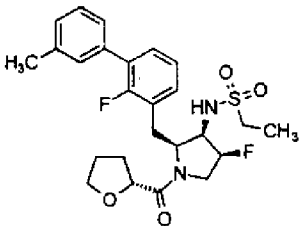
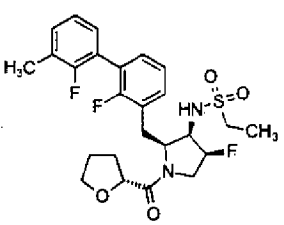
404	(2S,3R,4S)-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			452,0
405	N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			464,0
406	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			465,0

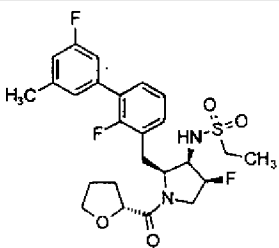
407	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания			465,0
408	(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			484,0
409	(2S,3R,4S)-2-[(2,4'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			484,0
410	(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			484,0
411	(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			484,0

[00507]

Таблица 1-55

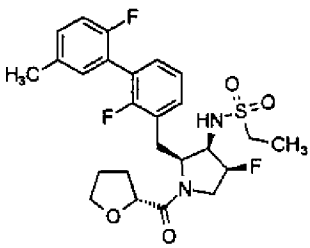
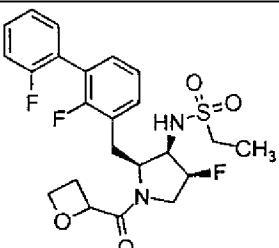
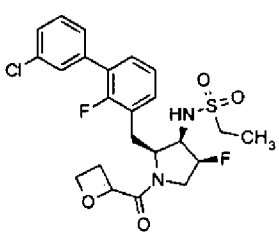
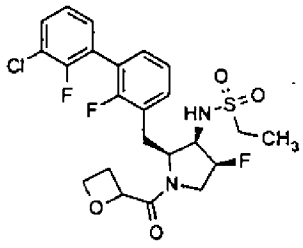
412	(2S,3R,4S)-2-[(2,4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4-фтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			470,0
-----	---	--	--	-------

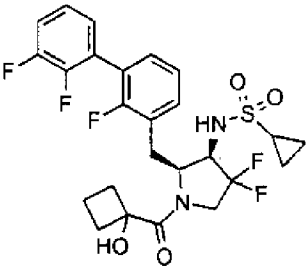
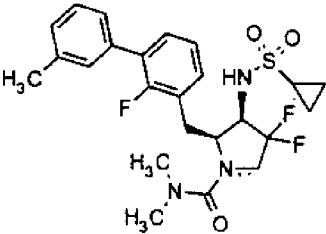
413	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			479,0
414	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			515,0
415	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			515,0
416	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			515,0
417	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			493,0
418	N-{(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			511,0

419	N-{(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид		511,0
-----	--	--	-------

[00508]

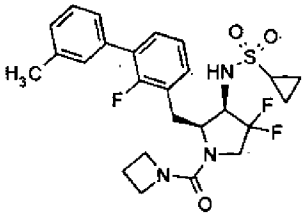
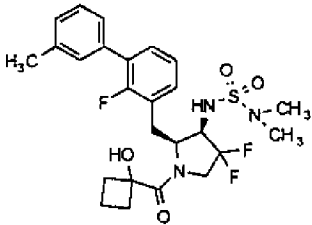
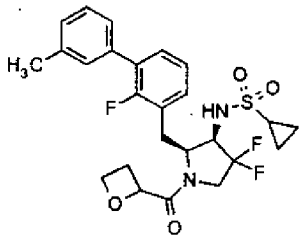
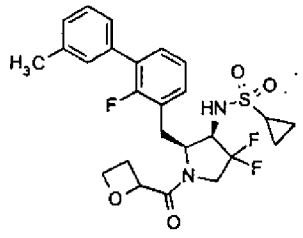
Таблица 1-56

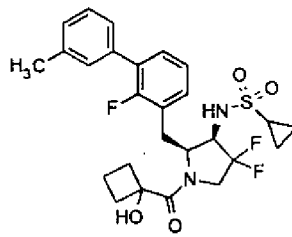
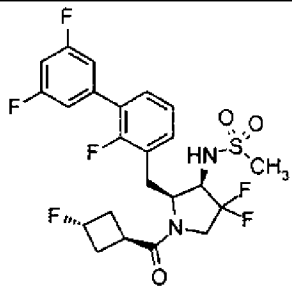
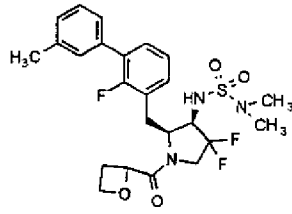
420	N-{(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид		511,0
421	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания		483,0
422	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания		498,9
423	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид полученный из N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания с применением ВЭЖХ (колонка: L-Колонка2 ODS (3,0 мм ВД×50 ммл, 3 мкм), подвижная фаза: вода/ацетонитрил (включая 0,05% ТФК)		516,9

424	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид		544,9
425	(2S,3R)-3-[(циклопропансульфонил)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид		496,0

[00509]

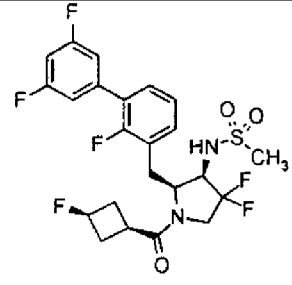
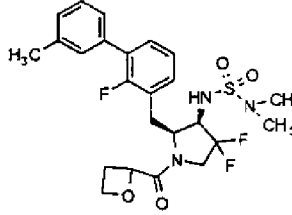
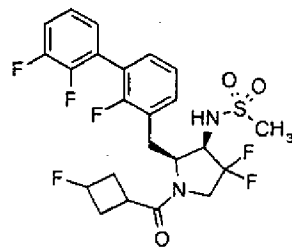
Таблица 1-57

426	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид		508,0
427	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид		526,0
428	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания		509,0
429	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания		509,0

430	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид		523,0
431	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид		518,8
432	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид с более коротким временем удержания		512,0

[00510]

Таблица 1-58

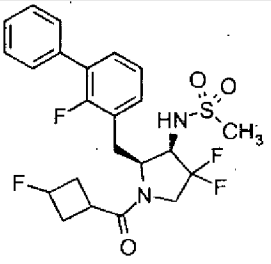
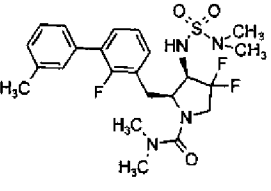
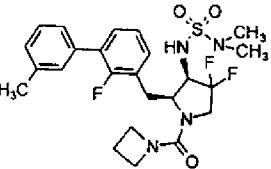
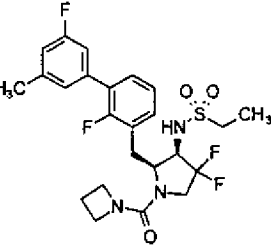
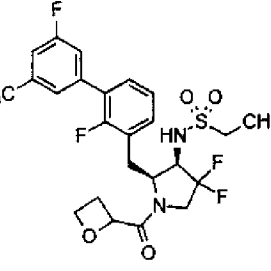
433	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид		518,9
434	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид с большим временем удержания		512,0
435	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид с большим временем удержания		518,8

436	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид с более коротким временем удержания		518,9
437	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид с большим временем удержания		518,8
438	N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид		547,9

[00511]

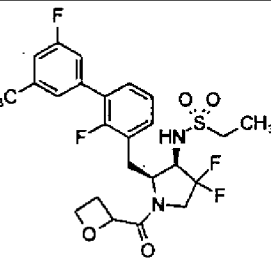
Таблица 1-59

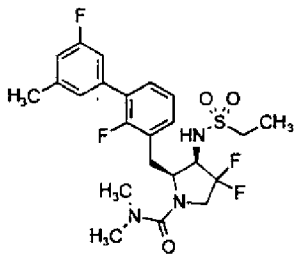
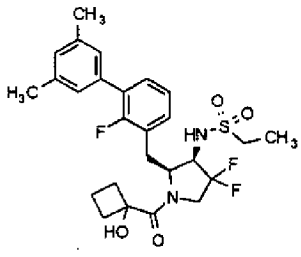
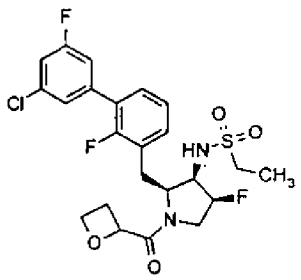
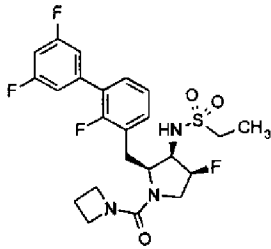
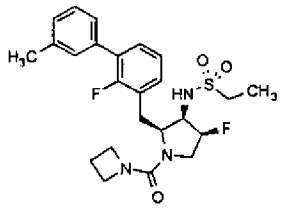
439	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид с более коротким временем удержания		518,9
440	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с большим временем удержания		482,9

441	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид с более коротким временем удержания			482,9
442	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамойл)амино]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксаимид			499,0
443	N'-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид			511,0
444	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			514,0
445	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			515,0

[00512]

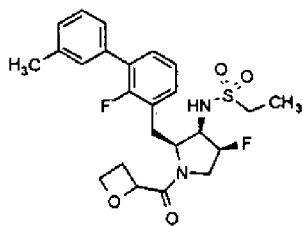
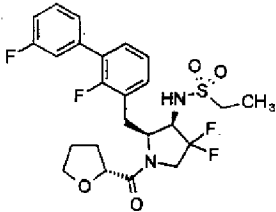
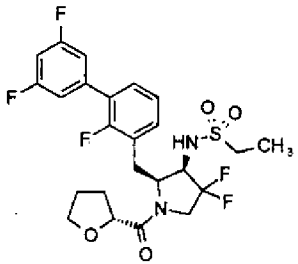
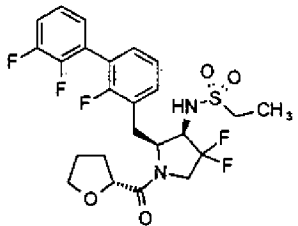
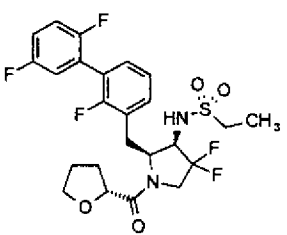
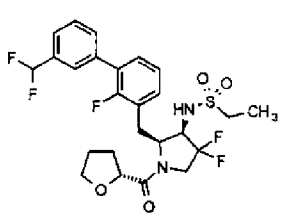
Таблица 1-60

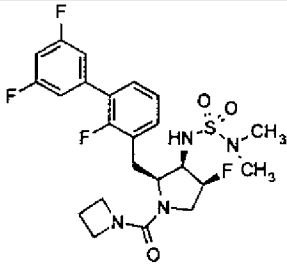
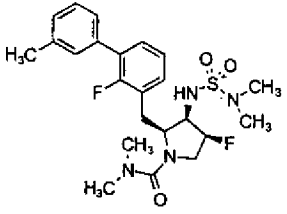
446	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания			515,0
-----	--	--	--	-------

447	(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-4,4-дифтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			501,9
448	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3',5'-диметил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			525,0
449	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид получен из N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамида с более коротким временем удержания с применением ВЭЖХ (колонка: L-Колонка2 ODS (3,0 мм ВД×50 ммл, 3 мкм), подвижная фаза: вода/ацетонитрил (включая 0,05% ТФК)			517,0
450	N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			500,2
451	N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			478,3

[00513]

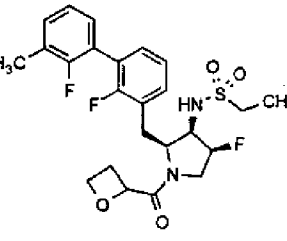
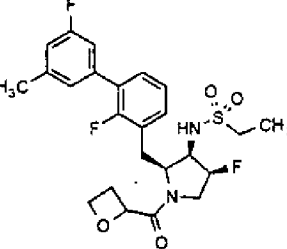
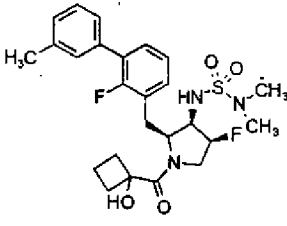
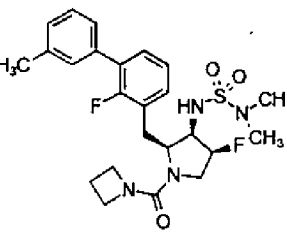
Таблица 1-61

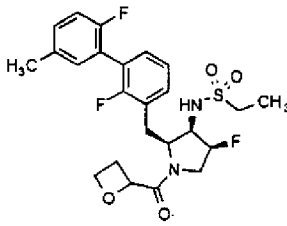
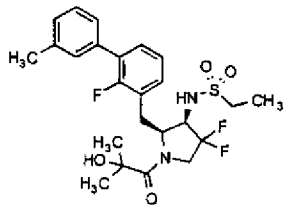
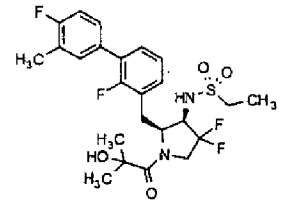
452	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания			479,2
453	N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			515,2
454	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			533,2
455	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			533,2
456	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			533,2
457	N-{(2S,3R)-2-{[3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			547,2

458	N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид			515,2
459	(2S,3R,4S)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			481,3

[00514]

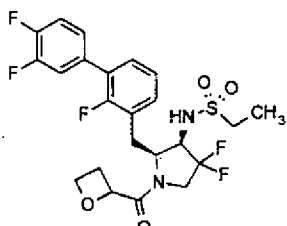
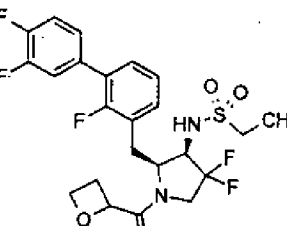
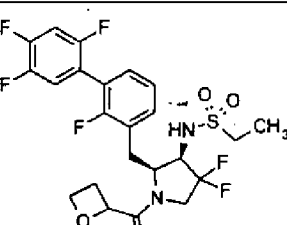
Таблица 1-62

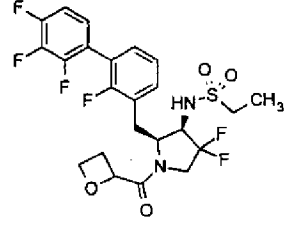
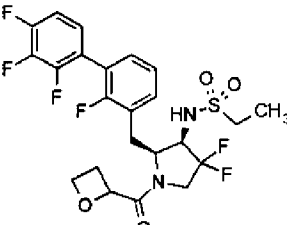
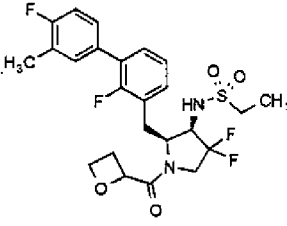
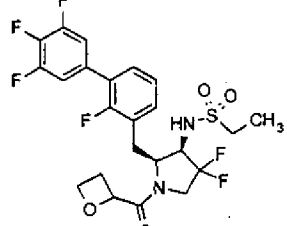
460	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания			497,2
461	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания			497,2
462	N'-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			508,2
463	N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид			493,3

464	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания			497,2
465	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			499,2
466	N-[(2S,3R)-2-[(2,4'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			517,1

[00515]

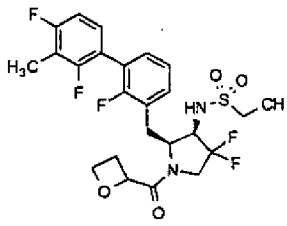
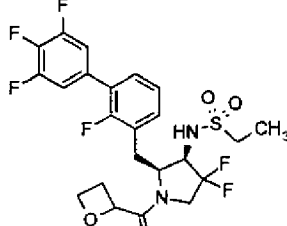
Таблица 1-63

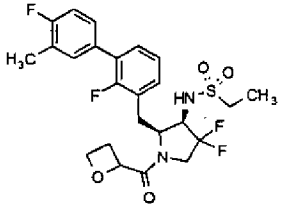
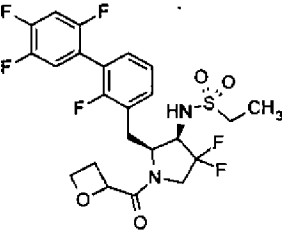
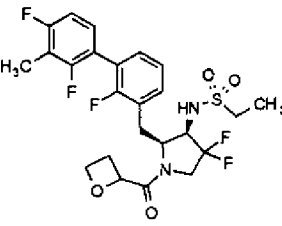
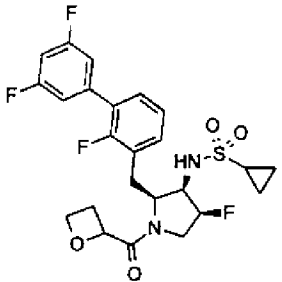
467	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',4'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с большим временем удержания			517,2
468	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',4'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания			519,2
469	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',4',5'-тетрафтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с большим временем удержания			535,1

470	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3',4'-тетрафтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания			537,1
471	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3',4'-тетрафтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с большим временем удержания			537,1
472	N-[(2S,3R)-2-[(2,4'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			515,2
473	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',4',5'-тетрафтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с большим временем удержания			535,1

[00516]

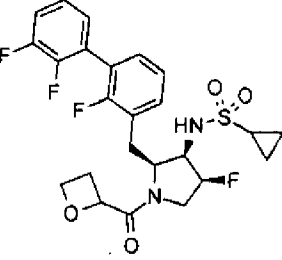
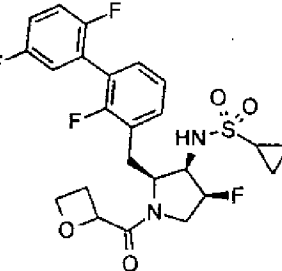
Таблица 1-64

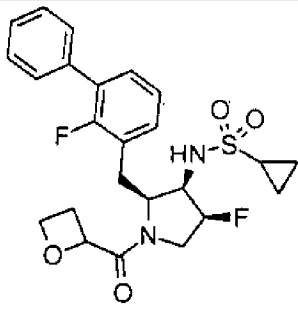
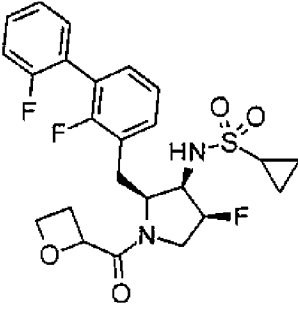
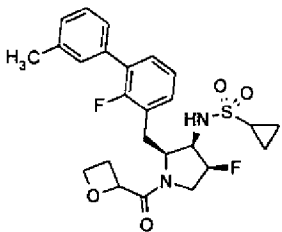
474	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',4'-трифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с большим временем удержания			533,2
475	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',4',5'-тетрафтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания			535,2

476	N-[(2S,3R)-2-[(2,4'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания			515,2
477	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',4',5'-тетрафтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания			537,2
478	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',4'-трифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания			533,2
479	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			513,2

[00517]

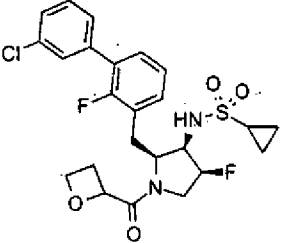
Таблица 1-65

480	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			513,2
481	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			513,2

482	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			477,2
483	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид получен из N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания с применением ВЭЖХ (колонка: L-Колонка2 ODS (3,0 мм ВД×50 мм, 3 мкм), подвижная фаза: вода/ацетонитрил (включая 0,05% ТФК)			495,2
484	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			491,2

[00518]

Таблица 1-66

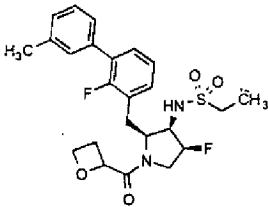
485	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			511,1
-----	--	--	--	-------

486	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			509,2
487	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			509,2
488	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с более коротким временем удержания			509,2
489	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания			491,2
490	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания			509,2
491	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания			509,2

[00519]

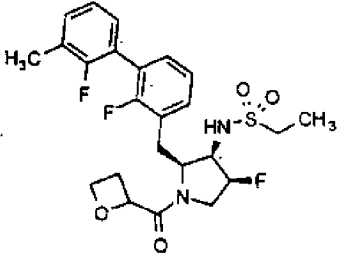
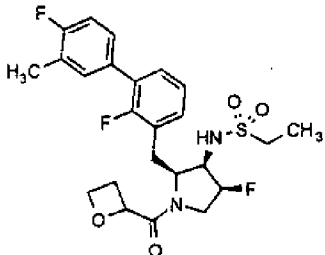
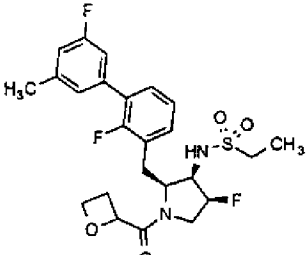
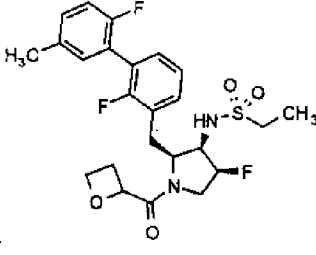
Таблица 1-67

492	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания			509,1
493	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид с большим временем удержания			513,1
494	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид с большим временем удержания			513,1
495	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид с большим временем удержания			513,2
496	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания			477,2
497	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид с большим временем удержания			511,1

498	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			479,2
-----	---	--	--	-------

[00520]

Таблица 1-68

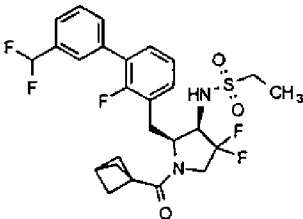
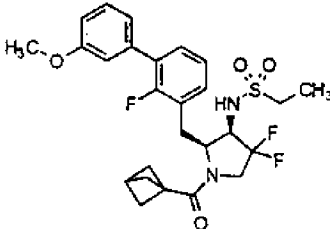
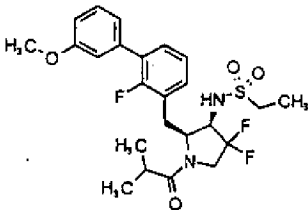
499	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			497,2
500	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,4'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид получен из N-[(2S,3R,4S)-2-[3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания с применением ВЭЖХ (колонка : L-Колонка2 ODS (3,0 мм ВД×50 мм, 3 мкм), подвижная фаза: вода/ацетонитрил (включая 0,05% ТФК)			497,2
501	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			497,2
502	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания			497,2

503	N-[(2S,3R)-2-{[3'-(диформетил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания		533,1
-----	---	--	-------

[00521]

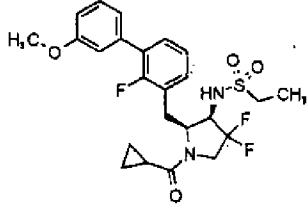
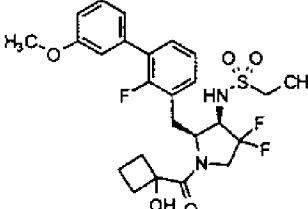
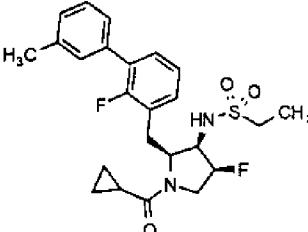
Таблица 1-69

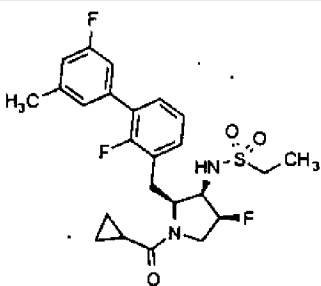
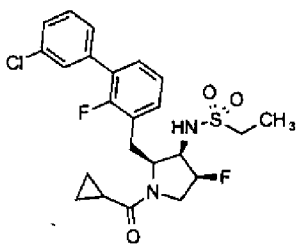
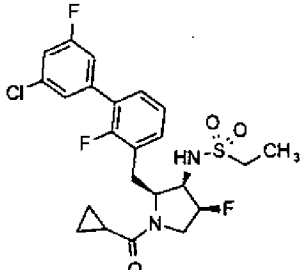
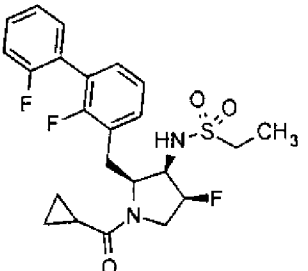
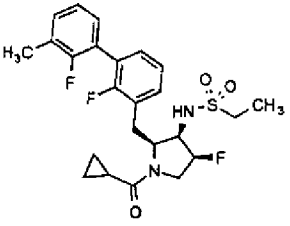
504	N-[(2S,3R)-2-{[3'-(диформетил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания		533,2
505	N-[(2S,3R)-2-{[3'-(диформетил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с большим временем удержания		547,2
506	N-[(2S,3R)-2-{[3'-(диформетил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания		547,2
507	N-[(2S,3R)-2-{[3'-(диформетил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		519,2
508	N-[(2S,3R)-1-(циклопропанкарбонил)-2-{[3'-(диформетил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид		517,1

509	N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-{[3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид			543,2
510	N-{(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			523,2
511	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			499,1

[00522]

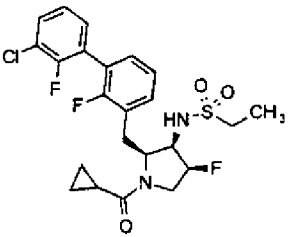
Таблица 1-70

512	N-{(2S,3R)-1-(циклопропанкарбонил)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			497,2
513	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			527,2
514	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			463,2

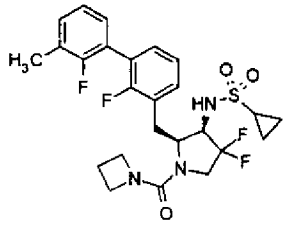
515	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			481,2
516	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]этансульфонамид			483,2
517	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]этансульфонамид			501,1
518	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			467,1
519	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбонил)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4-фторпирролидин-3-ил}этансульфонамид			481,1

[00523]

Таблица 1-71

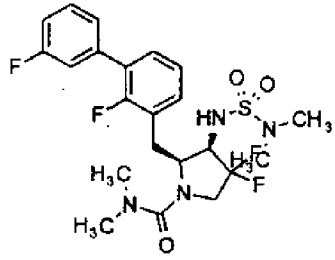
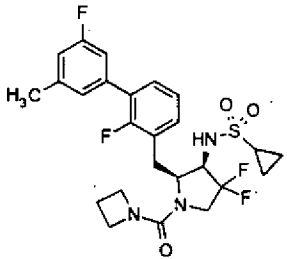
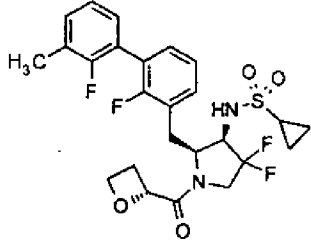
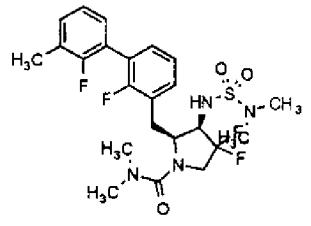
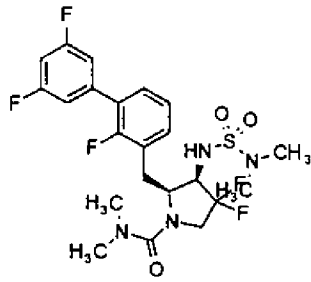
520	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклопропанкарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил]этансульфонамид			501,1
-----	---	--	--	-------

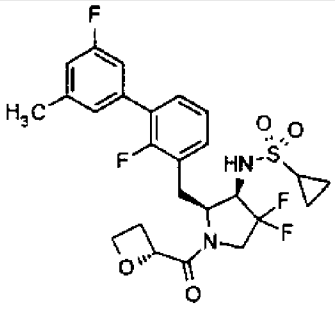
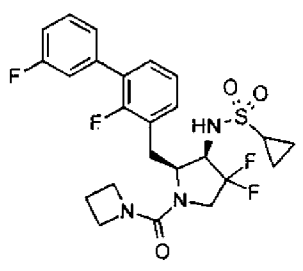
521	(2S,3R)-3-[(циклопропансульфонил)амино]-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			514,2
522	(2S,3R)-3-[(циклопропансульфонил)амино]-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			514,2
523	(2S,3R)-3-[(циклопропансульфонил)амино]-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			500,2
524	(2S,3R)-3-[(циклопропансульфонил)амино]-4,4-дифтор-N, N-диметил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамид			518,2
525	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} циклопропансульфонамид			530,1
526	(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			517,2

527	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил} циклопропансульфонамид			526,1
-----	---	--	--	-------

[00524]

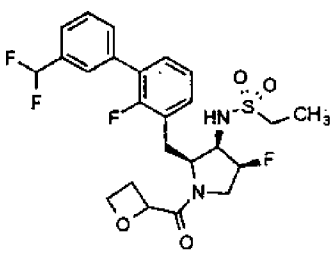
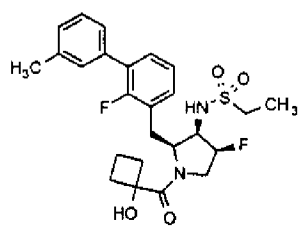
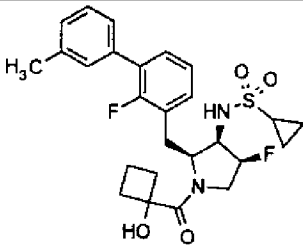
Таблица 1-72

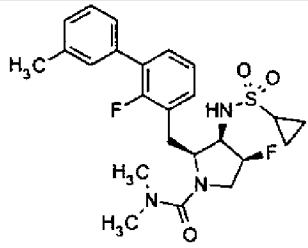
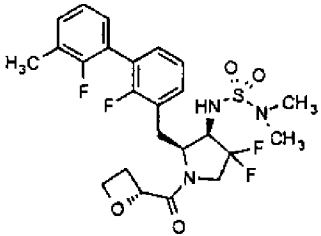
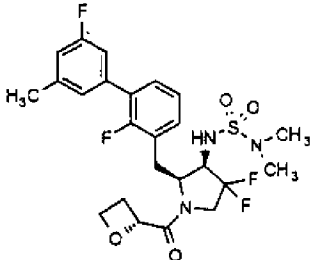
528	(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			503,2
529	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил} циклопропансульфонамид			526,2
530	N-{(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил} циклопропансульфонамид			527,2
531	(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			517,2
532	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-N, N-диметил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамид			521,2

533	N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид			527,1
534	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид			512,2

[00525]

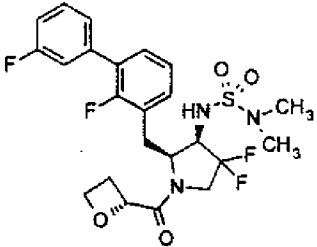
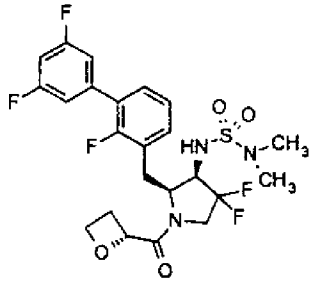
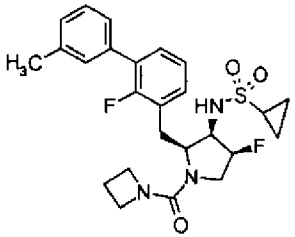
Таблица 1-73

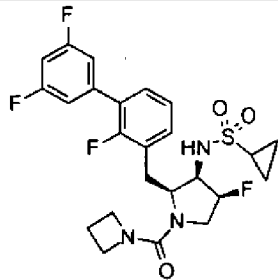
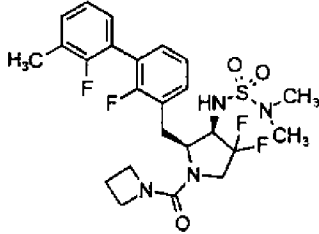
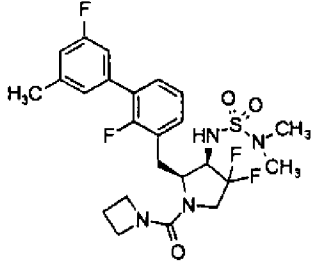
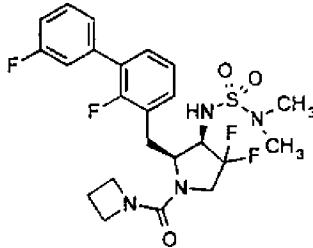
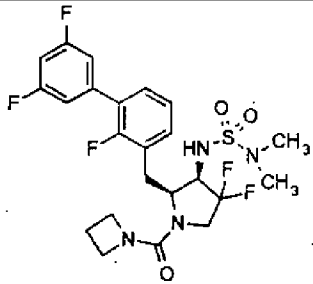
535	N-[(2S,3R,4S)-2-{[3'-(диформетил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид получен из N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид с более коротким временем удержания с применением ВЭЖХ (колодка: L-Колонка2 ODS (3,0 мм ВД×50 мм, 3 мкм), подвижная фаза: вода/ацетонитрил (включая 0,05% ТФК)			515,1
536	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			493,2
537	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид			505,3

538	(2S,3R,4S)-3- [(циклопропансульфонил)амино]-4-фтор-2- [(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3- ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1- карбоксамид			478,2
539	N'-{(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'- бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)- оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид			530,2
540	N'-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'- бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)- оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид			530,2

[00526]

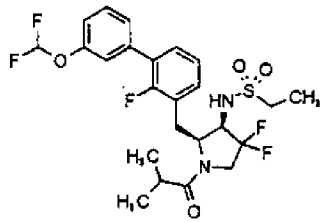
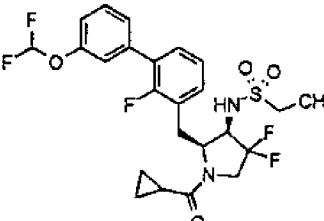
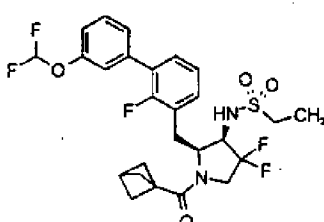
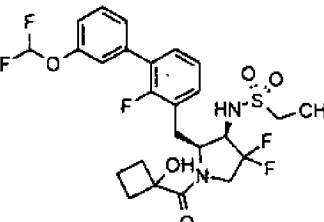
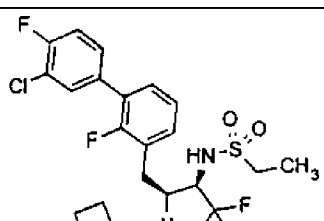
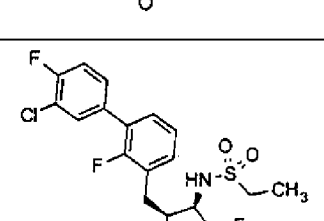
Таблица 1-74

541	N'-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3- ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2- карбонил]пирролидин-3-ил}-N, N- диметилсерный диамид			516,2
542	N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2- карбонил]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]- 3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N- диметилсерный диамид			534,1
543	N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4- фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3- ил)метил]пирролидин-3- ил} циклопропансульфонамид			490,1

544	N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид			512,2
545	N'-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}-N,N-диметилсерный диамид			529,2
546	N'-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}-N,N-диметилсерный диамид			529,2
547	N'-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}-N,N-диметилсерный диамид			515,2
548	N'-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N,N-диметилсерный диамид			533,2

[00527]

Таблица 1-75

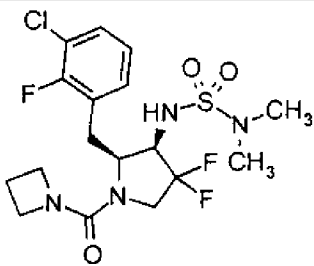
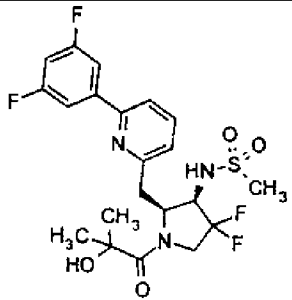
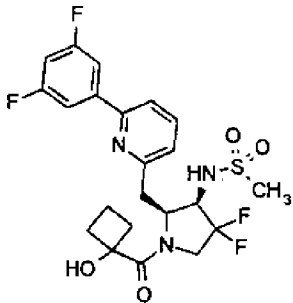
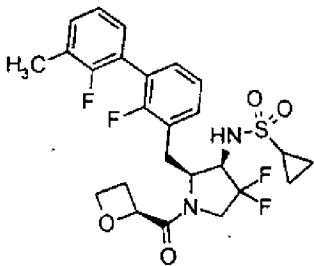
549	N-[(2S,3R)-2-{[3'-(диформетокси)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			535,1
550	N-[(2S,3R)-1-(циклопропанкарбонил)-2-{[3'-(диформетокси)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид			533,2
551	N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-{[3'-(диформетокси)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид			559,2
552	N-[(2S,3R)-2-{[3'-(диформетокси)-2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			563,1
553	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			535,0
554	N-{(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			535,1

555	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',4'-трифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с большим временем удержания			533,1
556	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,2',4'-трифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания			533,1

[00528]

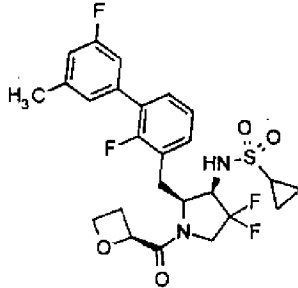
Таблица 1-76

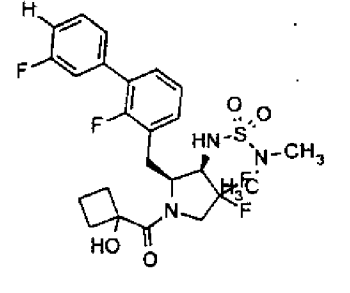
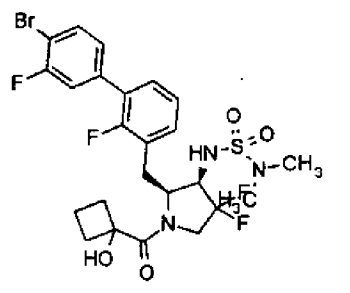
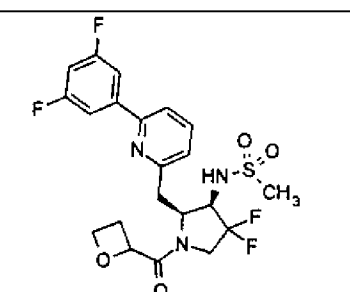
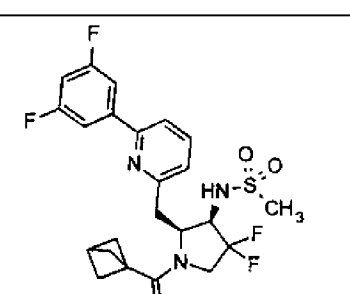
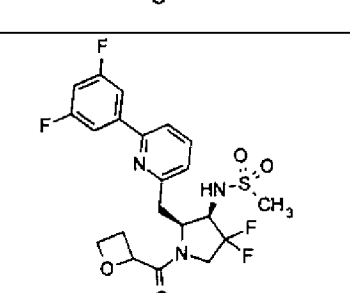
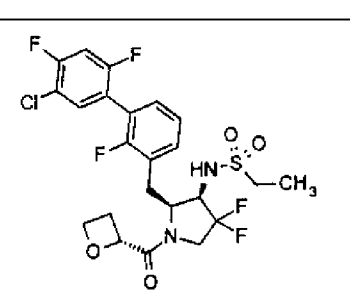
557	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(4'-бром-2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}метансульфонамид			564,0
558	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с большим временем удержания			529,1
559	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбонил)-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид с более коротким временем удержания			529,1

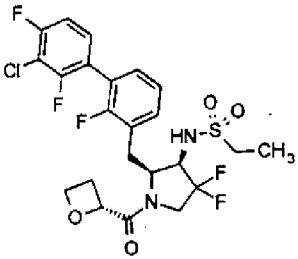
560	N'-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид		455,1
561	рац-N-[(2S,3R)-2-{[6-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид		490,1
562	рац-N-[(2S,3R)-2-{[6-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид		502,1
563	N-{(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2S)-оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид		527,1

[00529]

Таблица 1-77

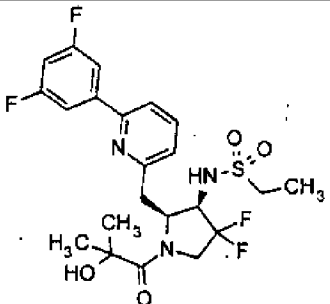
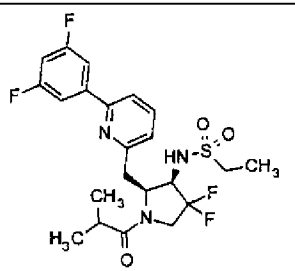
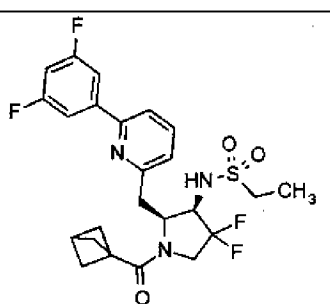
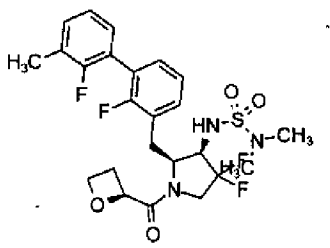
564	N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2S)-оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид		527,1
-----	--	--	-------

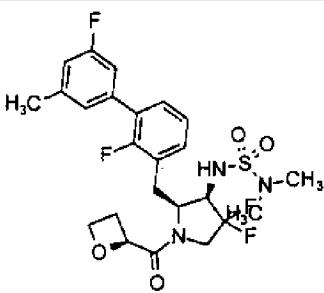
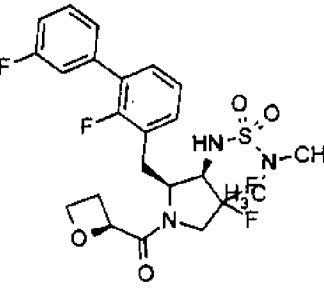
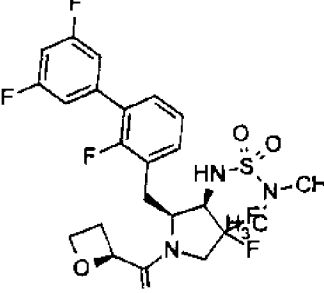
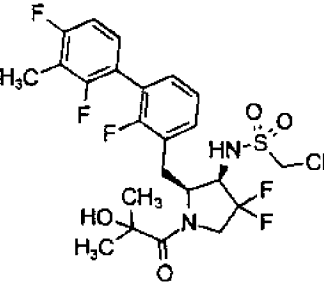
565	N'-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			530,1
566	N'-[(2S,3R)-2-[(4'-бром-2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			608,0
567	N-[(2SR,3RS)-2-{[6-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			488,1
568	рац-N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-{[6-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]метансульфонамид			498,2
569	[(2SR,3RS)-2-{[6-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			488,1
570	N-{(2S,3R)-2-[(5'-хлор-2,2',4'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			553,1

571	N-{(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,2',4'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			553,0
-----	--	--	--	-------

[00530]

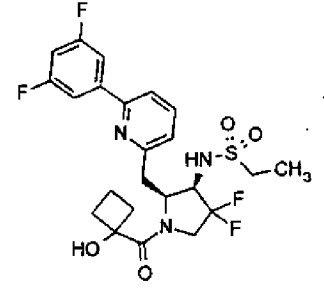
Таблица 1-78

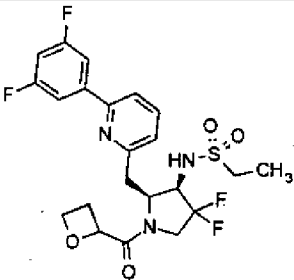
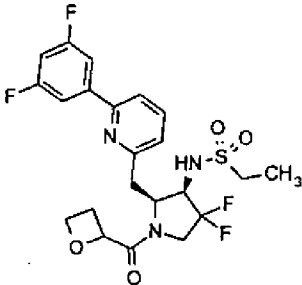
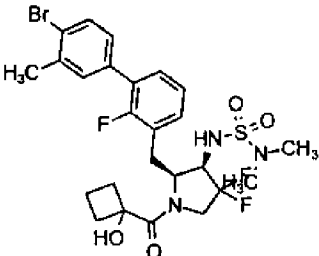
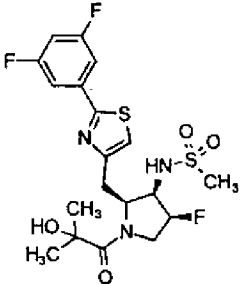
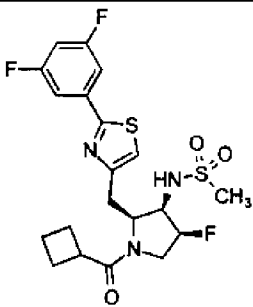
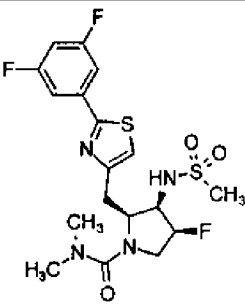
572	рац-N-[(2S,3R)-2-{[6-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			504,1
573	рац-N-[(2S,3R)-2-{[6-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			488,1
574	рац-N-[(2S,3R)-1-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбонил)-2-{[6-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил]метил}-4,4-дифторпирролидин-3-ил]этансульфонамид			512,1
575	N'-{(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2S)-оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}-N,N-диметилсерный диамид			530,2

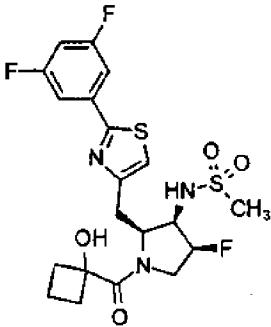
576	N'-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2S)-оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид			530,1
577	N'-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2S)-оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид			516,1
578	N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2S)-оксетан-2-карбонил]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид			534,1
579	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,2',4'-трифтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид			535,1

[00531]

Таблица 1-79

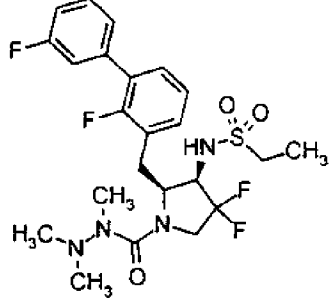
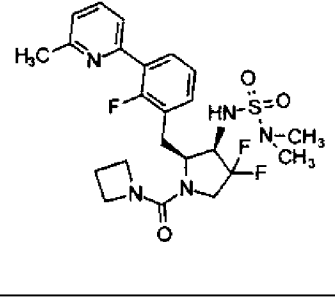
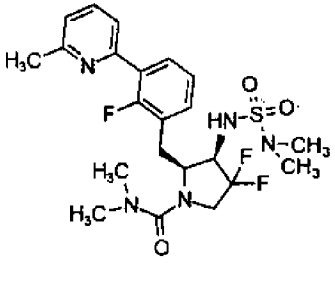
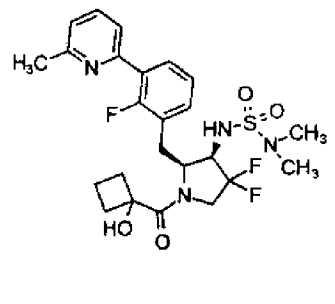
580	рац-N-[(2S,3R)-2-{[6-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			516,1
-----	---	--	--	-------

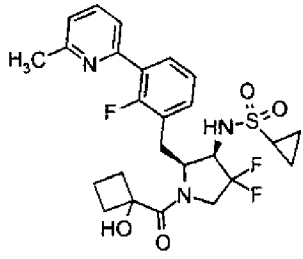
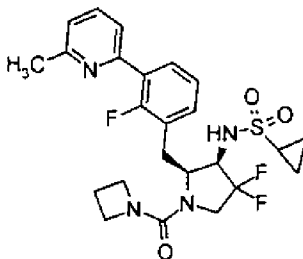
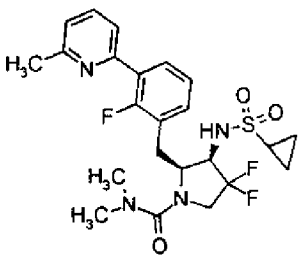
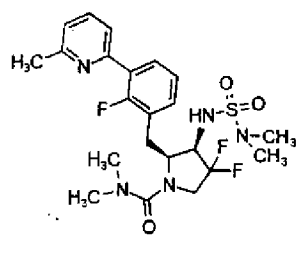
581	N-[(2SR,3RS)-2-{[6-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			502,1
582	N-[(2SR,3RS)-2-{[6-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил]метил}-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			502,1
583	N'-[(2S,3R)-2-[(4'-бром-2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			602,1
584	рац-N-[(2S,3R,4S)-2-{[2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			478,1
585	рац-N-[(2S,3R,4S)-1-(циклобутанкарбонил)-2-{[2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-4-фторпирролидин-3-ил]метансульфонамид			474,1
586	рац-(2S,3R,4S)-2-{[2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-4-фтор-3-[(метансульфонил)амино]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			463,1

587	рац-N-[(2S,3R,4S)-2-{[2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-4-фтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид		490,0
-----	---	--	-------

[00532]

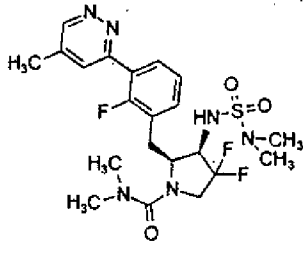
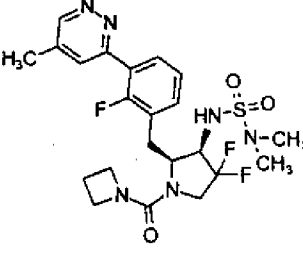
Таблица 1-80

588	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(триметилгидразинкарбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		517,0
589	N'-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид		512,0
590	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид		500,0
591	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид		527,0

592	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид			523,9
593	N-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}пирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид			509,0
594	(2S,3R)-3-[(циклопропансульфонил)амино]-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			497,0
595	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид		HCl	500,2

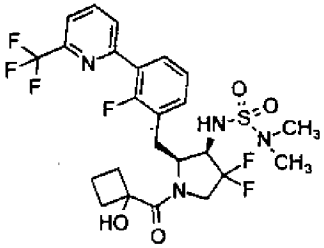
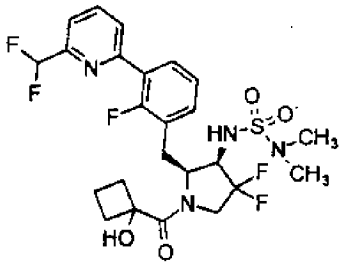
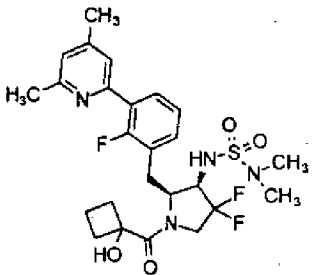
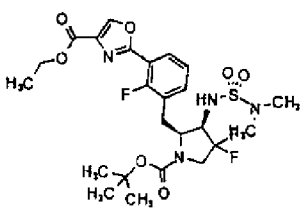
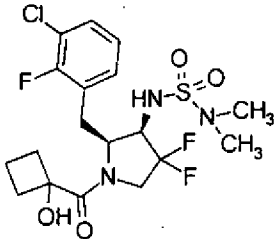
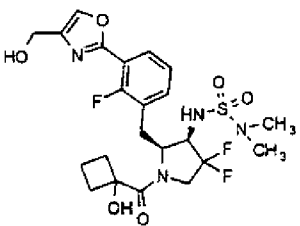
[00533]

Таблица 1-81

596	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(5-метилпиридазин-3-ил)фенил]метил}-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			501,2
597	N'-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(5-метилпиридазин-3-ил)фенил]метил}пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			513,2

598	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(5-метилпиридазин-3-ил)фенил]метил}-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			528,2
599	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(триметилгидразинкарбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид		HCl	517,2
600	N'-[(2S,3R)-2-{[3-(6-этилпиридин-2-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			540,9
601	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			544,9
602	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)фенил]метил}-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			544,9
603	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)фенил]метил}-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			532,9

Таблица 1-82

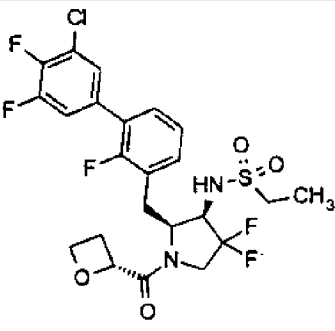
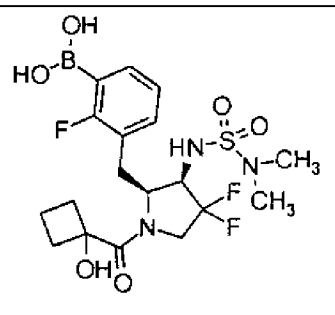
604	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-({2-фтор-3-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}метил)-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			580,9
605	N'-[(2S,3R)-2-({3-[6-(дифторметил)пиридин-2-ил]-2-фторфенил}метил)-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			562,9
606	N'-[(2S,3R)-2-{{3-[(4,6-диметилпиридин-2-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			540,9
607	этил 2-[3-({(2S,3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифторпирролидин-2-ил}метил)-2-фторфенил]-1,3-оксазол-4-карбоксилат			577,2
608	N'-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			468,1
609	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-({2-фтор-3-[4-(гидроксиметил)-1,3-оксазол-2-ил]фенил}метил)-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			532,9

610	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(4-метил-1,3-оксазол-2-ил)фенил]метил}-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			517,2
-----	--	--	--	-------

[00535]

Таблица 1-83

611	N'-[(2S,3R)-2-{[3-(5-хлор-2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			567,1
612	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(2-метил-1,3-оксазол-4-ил)фенил]метил}-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			517,2
613	N'-[(2S,3R)-2-{[3-(5-хлор-2-метил-1,3-оксазол-4-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			551,1
614	N'-[(2S,3R)-2-{[3-(4-этил-6-метилпиридин-2-ил)-2-фторфенил]метил}-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-3-ил]-N, N-диметилсерный диамид			555,1

615	N-{(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,4',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбонил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид		553,0
616	[3-((2S,3R)-3-[(N, N-диметилсульфамоил)амино]-4,4-дифтор-1-(1-гидроксициклобутан-1-карбонил)пирролидин-2-ил)метил]-2-фторфенил]бороновой кислоты		480,16

[00536]

Экспериментальный пример 1: Получение стабильной экспрессии в клетках рецептор орексина 2 типа (hOX2R) человека

Для получения клона клеток, стабильно экспрессирующих рецептор орексина 2 типа человека, кДНК рецептора орексина 2 типа человека вставляют в рсДНК3,1(+) плазмидный вектор (Invitrogen) и клонируют плазмидную ДНК для экспрессии рецептор орексина 2 типа (рсДНК3,1(+)/hOX2R) человека. Плазмидную ДНК вводят в CHO-dhfr клетки способом электропорации, и клон клеток, экспрессирующих рецептор орексина 2 типа человека, получают способом ограниченного разведения с применением резистентности к G418 лекарственному средству в качестве маркера селекции.

[00537]

Экспериментальный пример 2: Измерение агонистического действия к рецептору орексина 2

CHO клетки, принудительно экспрессирующие OX2 рецептор человека, высевают в каждую лунку 384-луночного черного планшета с прозрачным дном (BD Falcon) в количестве 7500 клеток/лунку и культивируют в течение одного дня в 5% CO₂ инкубатора при 37°C. После удаления среды в клеточном планшете, буфер для анализа А, содержащий кальциевый индикатор (HBSS (Thermo Fisher Scientific), 20 mM HEPES (Thermo Fisher Scientific), 0,1% АБС (Sigma-Aldrich), 2,5 мкг/мл Fluo-4 AM (DOJINDO Chemical), 0,08% Pluronic F127 (DOJINDO Chemical), 1,25 mM пробенецида (DOJINDO Chemical)) добавляют в количестве 30 мкл/лунку. Планшет выдерживают в течение 30 мин в 5% CO₂ инкубаторе при 37°C и далее выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин. Тестируемое соединение, полученное разведением буфером для анализа В (HBSS, 20 mM HEPES, 0,1% АБС) добавляют в количестве 10 мкл/лунку, и значение флуоресценции измеряют FDSSμCELL (Hamamatsu Photonics К.К.) каждую секунду в течение 1 мин и затем каждые две секунды в течение 1 мин 40 сек. Активность (%) тестируемого соединения

рассчитывают, принимая, что изменение значения флуоресценции при добавлении ДМСО вместо тестируемого соединения составляет 0%, и изменение значения флуоресценции при добавлении орексина А (человека) (PEPTIDE INSTITUTE, INC.) в конечной концентрации 10 нМ составляет 100%. Активность каждого соединения в концентрации 3 мкМ показана в таблице 2. Как понятно из результатов, было показано, что соединение по настоящему изобретению обладает агонистическим действием на рецептор орексина 2 типа человека.

[00538]

Таблица 2-1

Тестируемое соединение	Агонистическое действие на OX2R (3 мкМ, %)
1	100
2	106
3	106
4	101
5	117
7	101
8	99
11	85
13	93
21	102
23	100
25	108
26	100
35	96
44	98
45	98
46	102
50	99
51	99
52	100
56	95
65	100
66	104
67	111
68	106
73	104

76	98
77	95
78	93
79	102

[00539]

Таблица 2-2

Тестируемое соединение	Агонистическое действие на OX2R (3 мкм, %)
81	95
87	93
88	98
91	94
92	99
93	98
94	99
97	90
98	91
105	99
106	97
116	86
121	94
122	89
124	89
129	92
131	94
133	96
136	87
138	97
139	93
144	88
145	99
146	92
147	91
162	92
163	105

166	98
171	99
174	90

[00540]

Таблица 2-3

Тестируемое соединение	Агонистическое действие на OX2R (3 мкм, %)
175	95
202	94
204	89
205	91
207	88
210	95
211	94
212	96
216	95
217	96
220	90
222	97
225	96
226	100
228	99
231	95
236	100
238	98
239	102
245	94
248	90
249	90
250	96
251	91
257	96
259	96
263	103
264	98

265	96
266	83

[00541]

Таблица 2-4

Тестируемое соединение	Агонистическое действие на OX2R (3 мкм, %)
267	92
268	94
272	88
273	83
274	93
275	85
276	88
277	94
282	96
283	93
284	92
285	98
287	94
289	80
291	90
292	87
293	83
294	96
295	95
296	96
297	95
298	96
302	85
304	99
305	103
306	89
307	100
308	94
314	109

316	101
-----	-----

[00542]

Таблица 2-5

Тестируемое соединение	Агонистическое действие на OX2R (3 мкм, %)
323	92
324	91
328	86
329	88
330	98
332	95
333	78
344	102
345	92
346	93
347	102
348	103
349	98
356	97
365	93
366	96
368	95
369	85
370	91
371	94
372	89
373	88
374	93
375	91
376	99
377	95
378	106
379	93
380	93
381	95

[00543]

Таблица 2-6

Тестируемое соединение	Агонистическое действие на OX2R (3 мкМ, %)
382	102
383	94
384	98
385	95
387	85
388	89
389	89
391	92
392	97
393	94
394	86
408	88
409	92
413	99
414	95
415	107
416	101
422	102
423	90
424	95
425	95
426	90
427	99
428	100
430	96
431	106
432	95
433	101
434	101
435	88

[00544]

Таблица 2-7

Тестируемое соединение	Агонистическое действие на OX2R (3 мкм, %)
436	92
437	84
438	95
439	93
440	94
441	93
442	96
443	90
444	98
447	95
450	86
451	82
453	85
454	84
455	85
456	77
457	80
458	84
459	78
462	78
463	79
465	106
466	103
467	105
468	102
469	91
470	103
471	94
472	95
473	97

[00545]

Таблица 2-8

Тестируемое соединение	Агонистическое действие на OX2R (3 мкм, %)
474	96
475	100
476	100
477	96
478	103
479	93
480	101
481	104
482	100
483	108
484	90
485	93
486	88
487	95
488	95
489	92
490	93
491	93
492	90
493	95
494	96
495	92
496	95
497	91
498	99
499	96
500	98
501	96
502	96
503	89

[00546]

Таблица 2-9

Тестируемое соединение	Агонистическое действие на OX2R (3 мкм, %)
------------------------	--

504	90
505	88
506	100
507	97
508	96
509	85
510	97
511	98
512	95
513	97
514	95
515	98
516	102
517	100
518	98
519	98
520	94
521	97
522	97
523	86
524	87
525	85
526	83
527	95
528	83
529	95
530	94
531	95
532	96
533	101

[00547]

Таблица 2-10

Тестируемое соединение	Агонистическое действие на OX2R (3 мкм, %)
534	98

535	102
536	98
537	100
538	106
539	101
540	100
541	100
542	100
543	99
544	90
545	93
546	96
547	98
548	94
549	94
550	93
551	93
552	94

[00548]

Экспериментальный пример 3: Оценка микросомальной стабильности у человека

Микросомы печени человека покупают у Xenotech, LLC (Lenexa, KS). Инкубационная смесь состоит из микросом в 50 ммоль/л KH_2PO_4 - K_2HPO_4 фосфатном буфере (pH 7,4) и 1 мкмоль/л тестируемого соединения. Концентрация микросомального белка составляет 0,2 мг/мл. Систему, создающую NADPH (5 ммоль/л MgCl_2 , 5 ммоль/л глюкозы-6-фосфата, 0,5 ммоль/л бета -NADP⁺ и 1,5 единиц/мл дегидрогеназы глюкозы-6-фосфата) добавляют в инкубационную смесь в половине объема реакционной смеси для начала ферментной реакции. Реакцию обрывают через 15 и 30 минут после начала реакции смешиванием реакционной смеси с ацетонитрилом, затем центрифугированием при 2500 об./мин в течение 10 мин. Супернатант подвергают ЖХ/МС/МС анализу. Константу скорости метаболизма рассчитывают как наклон оставшейся кривой скорость-время. In vitro внутренний метаболический клиренс рассчитывают делением исходной константы скорости метаболизма на микросомный белок в инкубационной смеси. Результаты показаны в таблице 3.

[00549]

Таблица 3

Тестируемое соединение	Клиренс (мкл/мин/мг)
------------------------	----------------------

1	75
2	40
3	-3
5	12
56	135
66	61
67	4
87	9
91	65
94	44
144	13
146	83
225	60
236	67
302	3
375	35
380	39
433	16

[00550]

Экспериментальный пример 4: Оценка эффекта стимуляции пробуждения у яванских макаков

Эффекты стимуляции пробуждения оценивают через измерение электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и электромиограммы (ЭМГ) у яванских макаков. Под анестезией изофлураном (1-5%, Pfizer Japan Inc., Tokyo, Japan), самцам яванских макаков (возраст 3-5 лет, Hamri Co., Ltd., Ibaraki, Japan) хирургически имплантируют радиотелеметрические передатчики (TL10M3-D70-EEE, Data Sciences International Inc., MN, USA). Электроды ЭЭГ ввинчивают в череп в теменной зоне мозга. Электроды ЭИГ имплантируют на затылочных мышцах. После хирургии, каждой обезьяне дают пенициллин (100000 единиц/голову, в.м., Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Tokyo, Japan), бупренорфин (0,02 мг/кг, в.м., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) и преднизолон (1 мг/кг, п.к., Kyoritsu Seiyaku Co., Ltd., Tokyo, Japan) ежедневно в течение одной недели. Через, по меньшей мере, 1 месяц восстановления в домашних клетках, обезьян переселяют в камеру для записи, размещенную в звуконепроницаемой комнате. Сигналы ЭЭГ и ЭМГ записывают с применением телеметрической системы (Dataquest ART software, Data Sciences International Inc., MN, USA) и сигналы анализируют с применением программы SleepSign (Kissei Comtec Co., Ltd., Nagano, Japan). После подтверждения пересыпа в темной фазе в экспериментальной комнате, у животных исследуют эффект стимуляции

пробуждения, вызванный соединениями.

Пероральные тестируемые соединения (3 или 10 мг/кг) суспендируют в 0,5% метилцеллюлозе водным раствором или носителем (т.е. 0,5% водным раствором метилцеллюлозы) вводят перорально (п.о.) обезьянам в зонное время 12 (ZT12) в объеме 5 мл/кг массы тела с применением перекрестного дизайна или дизайна «до и после» (n=1-4). Записи ЭЭГ и ЭМГ проводят в течение 4 ч после введения соединения. Время, потраченное в бодрствующем состоянии в течение 4 ч после введения (% от лечения носителем) рассчитывают с применением SleepSign. Результаты показаны в таблице 4.

Парентеральные тестируемые соединения (0,1 или 0,3 мг/кг) растворяют в смешанном растворе, содержащем 5% ДМСО, 5% Cremophor EL, 20% PEG400 и 70% soluplus (1% (масс./об.)) или носитель (т.е. смешанный раствор, содержащий 5% ДМСО, 5% Cremophor EL, 20% PEG400 и 70% soluplus (1%(масс./об.))) вводят подкожно (п.к.) обезьянам в ZT12 в объеме 0,5 мл/кг массы тела с применением дизайна «до и после» (n=1-2). Записи ЭЭГ и ЭМГ проводят в течение 4 ч после введения соединения. Время, потраченное в бодрствующем состоянии в течение 4 ч после введения (% от лечения носителем) рассчитывают с применением SleepSign. Результаты показаны в таблице 5.

[00551]

Таблица 4

№ Примера	Доза (мкг/кг)	Время бодрствования (% от лечения носителем)(среднее)
1	3	233,91
2	3	599,68
3	3	612,62
5	10	411,70
56	3	417,22
66	3	463,00
67	3	355,56
87	3	832,34
91	10	548,00
94	3	441,88
144	3	649,41
146	3	426,26
225	3	317,65
236	10	716,00
302	10	287,88
375	3	396,49
380	3	483,53

433	3	727,27
-----	---	--------

[00552]

Таблица 5

№ Примера	Доза (мкг/кг)	Время бодрствования (% от лечения носителем)(среднее)
443	0,1	532,00
450	0,3	813,51
451	0,1	225,10
459	0,3	431,39
462	0,3	365,46
463	0,1	483,15
542	0,3	505,45

[00553]

Как понятно из таблицы 4 и таблицы 5, тестируемые соединения по настоящему изобретению повышают время бодрствования по сравнению с группой, леченной носителем, у яванских макаков. То есть, можно предположить, что эти соединения являются потенциальными лекарственными средствами для нарколепсии.

[00554]

Пример состава 1 (получение капсулы)

1) соединение из Примера 1	30 мг
2) кристаллическая целлюлоза	10 мг
3) лактоза	19 мг
4) стеарат магния	1 мг
Всего	60 мг

1), 2), 3) и 4) смешивают и заполняют в желатиновую капсулу.

[00555]

Пример состава 2 (получение таблетки)

1) соединение из Примера 1	30 г
2) лактоза	50 г
3) кукурузный крахмал	15 г
4) карбоксиметилцеллюлоза кальция	44 г
5) стеарат магния	1 мг
1000 таблеток	140 г всего

Общее количество 1), 2), 3) и 30 г 4) перемешивают с водой, сушат в вакууме и просеивают. Просеянный порошок смешивают с 14 г 4) и 1 г 5) и смесь прессуют в таблетующей машине. Таким образом, получают 1000 таблеток, содержащих 30 мг

соединения из Примера 1 на таблетку.

Промышленная применимость

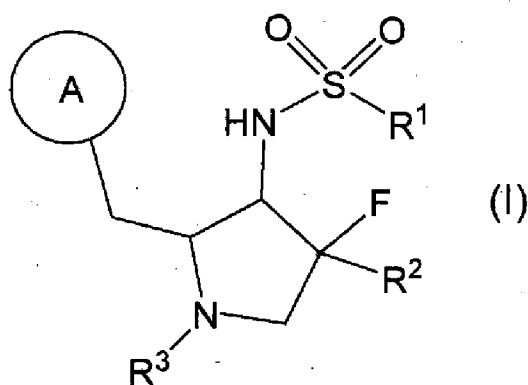
[00556]

Соединение по настоящему изобретению обладает агонистическим действием на рецептор орексина 2 типа и может использоваться в качестве средства для профилактики или лечения нарколепсии.

Эта заявка основана на патентной заявке № 2019-015488, поданной 31 января 2019 в Японии, содержание которой рассматривается здесь полностью.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I):



где

R^1 является необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой, необязательно замещенной моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппой, необязательно замещенной C_{3-6} циклоалкильной группой или необязательно замещенной 3-14-членной не ароматической гетероциклической группой;

R^2 являются атомом водорода, атомом фтора, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой или необязательно замещенной C_{3-6} циклоалкильной группой;

R^3 является ацильной группой, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой, необязательно замещенной C_{3-6} циклоалкильной группой, необязательно замещенной C_{6-14} арильной группой, необязательно замещенной 3-14-членной не ароматической гетероциклической группой или необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группой; и

Кольцо А является необязательно дополнительно замещенным C_{6-14} ароматическим углеводородным кольцом или необязательно дополнительно замещенным 5-14-членным ароматическим гетероциклом,

или его соль.

2. Соединение или соль по п. 1, где

R^1 является

- (1) C_{1-6} алкильной группой,
- (2) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппой, или
- (3) C_{3-6} циклоалкильной группой;

R^2 является

- (1) атомом водорода,
- (2) атомом фтора, или
- (3) C_{1-6} алкильной группой;

R^3 является

(1) C_{1-6} алкилкарбонильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена,

(b) гидроксигруппы, и
 (c) цианогруппы,
 (2) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы,
 (3) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группой (C_{3-10} циклоалкильная группа C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы обязательно является мостиковой), обязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена,
 (b) гидроксигруппы,
 (c) цианогруппы, и
 (d) C_{1-6} алкильной группой,
 (4) 3-14-членной не ароматической гетероциклической карбонильной группой обязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена,
 (b) гидроксигруппы, и
 (c) C_{1-6} алкильной группы,
 (5) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группой,
 (6) N- C_{1-6} алкил-N- C_{1-6} алкоксикарбамоильной группой, или
 (7) N- C_{1-6} алкил-N',N'-ди- C_{1-6} алкилгидразинкарбонильной группой; и

Кольцо A является

(1) бензольным кольцом
 дополнительно замещенным одним заместителем, выбранным из

(a) C_{6-14} арильной группы, обязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена,
 (ii) обязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы, и
 (iii) обязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы, и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, обязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) C_{1-6} алкильной группы, обязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и гидроксигруппы,

(ii) C_{1-6} алкоксигруппы,
 (iii) атома галогена, и
 (iv) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, и
 обязательно дополнительно замещенной 1-3 атомами галогена, или

(2) 5- или 6-членным ароматическим гетероциклом, дополнительно замещенным одной C_{6-14} арильной группой, обязательно замещенной 1-3 атомами галогена.

3. Соединение или соль по п. 1, где

R^1 является

(1) C_{1-6} алкильной группой,
 (2) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппой, или

(3) C_{3-6} циклоалкильной группой;

R^2 является

(1) атомом водорода, или

(2) атомом фтора;

R^3 является

(1) C_{1-6} алкилкарбонильной группой необязательно замещенной 1-3 гидроксигруппами,

(2) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группой (C_{3-10} циклоалкильная группа C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы необязательно является мостиковой), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена, и

(b) гидроксигруппы,

(3) 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероциклкарбонильной группой, или

(4) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группой; и

Кольцо А является бензольным кольцом,

дополнительно замещенным одной C_{6-14} арильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена, и

(ii) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы, и необязательно дополнительно замещенной 1-3 атомами галогена.

4. Соединение или соль по п. 1, где

R^1 является

(1) C_{1-6} алкильной группой, или

(2) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппой;

R^2 является

(1) атомом водорода, или

(2) атомом фтора;

R^3 является

(1) C_{1-6} алкилкарбонильной группой, необязательно замещенной 1-3 гидроксигруппами,

(2) 3-8-членной моноциклической не ароматической гетероциклкарбонильной группой, или

(3) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы; и

Кольцо А является бензольным кольцом

дополнительно замещенным одной C_{6-14} арильной группой необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена, и

(ii) C_{1-6} алкильной группы, и

необязательно дополнительно замещенной 1-3 атомами галогена.

5. N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбонил)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерный диамид или его соль.
6. N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид или его соль.
7. N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид или его соль.
8. А лекарственное средство, содержащее соединение или соль по п. 1.
9. Лекарственное средство по п. 8, которое является агонистом рецептора орексина 2 типа.
10. Лекарственное средство по п. 8, которое является агентом для профилактики или лечения нарколепсии.
11. Соединение или соль по п. 1 для применения в профилактике или лечении нарколепсии.
12. Способ активации рецептора орексина 2 типа у млекопитающего, который включает введение эффективного количества соединения или соли по п. 1 млекопитающему.
13. Способ профилактики или лечения нарколепсии у млекопитающего, который включает введение эффективного количества соединения или соли по п. 1 млекопитающему.
14. Применение соединения или соли по п. 1 для производства агента для профилактики или лечения нарколепсии.