(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202192934 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.09

(22) Дата подачи заявки
2018.08.02

(51) Int. Cl. ***C07D 401/06*** (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 211/36 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

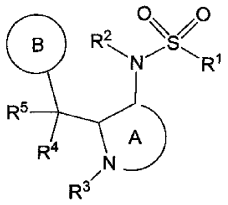
(31) **2017-150685; 2017-248495**
(32) **2017.08.03; 2017.12.25**
(33) **JP**
(62) **202090428; 2018.08.02**

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

(72) Изобретатель:
Кадзита Юити, Миками Сатоси, Миянохана Юхэи, Койке Тацуки, Даини Масаки, Оябу Норио, Огино Масаки, Такеути Кохеи, Ито Еситеру, Токунага Норихито, Сугимото Такахиро, Миядзаки Тохру, Ода Цунео, Хоаси Ясутака, Хаттори Ясуси, Имамура Кейсуке (JP)

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

(57) Изобретение относится к гетероциклическому соединению, обладающему активностью агониста рецептора орексина 2 типа. Соединение, представленное формулой (I), где каждый символ принимает значение, определенное в описании, или его соль может применяться в качестве средства для профилактики или лечения нарколепсии.



202192934 A1

202192934 A1

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

[0001]

Настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению, в частности к гетероциклическому соединению, обладающему активностью агониста рецепторов орексина 2 типа.

[0002]

(Уровень техники изобретения)

Орексин представляет собой нейропептид, специфически продуцируемый в отдельных нейронах, рассеянных в латеральном гипоталамусе и окружающей его области, и включает два подтипа - орексин А и орексин В. Орексин А и орексин В являются эндогенными лигандами орексиновых рецепторов, которые представляют собой рецепторы, связанные с G-белком и присутствующие, главным образом, в мозге, и известны два типа подтипов орексиновых рецепторов - тип 1 и тип 2 (непатентный документ 1).

[0003]

Поскольку орексин-продуцирующие нейроны (орексиновые нейроны) локализованы в непосредственной близости от центра пищевого поведения и внутрижелудочковое введение орексинового пептида приводит к увеличению потребления пищи, орексин первоначально привлек внимание как нейропептид, обладающий способностью регулировать пищевое поведение. Однако впоследствии сообщалось, что генетическая вариация рецептора орексина 2 типа вызывает нарколепсию у собак (непатентный документ 2), и привлекла внимание роль орексина в контроле сна и бодрствования.

[0004]

В результате исследований с использованием трансгенной мыши с денатурированными орексиновыми нейронами и двойной трансгенной мыши, полученной скрещиванием этой мыши с трансгенной мышью с гиперэкспрессией орексина, было установлено, что симптомы, подобные симптомам нарколепсии, возникающе при дегенерации оксериновых нейронов, исчезают в результате поддерживаемой экспрессии орексина. Аналогичным образом, когда орексиновый пептид интравентрикулярно вводят трансгенной мыши с денатурированным орексиновым нейроном, также наблюдается положительная динамика симптомов, подобных симптомам нарколепсии (непатентный документ 3). Исследования мышей с нокаутными рецепторами оксерина 2 типа позволили сделать предположение, что рецептор орексина 2 типа имеет важное значение для поддержания возбуждения (непатентный документ 4, непатентный документ 5). Такие данные позволяют предположить, что агонисты рецептора орексина 2 типа могут применяться в качестве лекарственных средств для лечения нарколепсии или в качестве терапевтических средств для лечения других расстройств сна с проявлением чрезмерной

сонливости (непатентный документ 6).

[0005]

К тому же, предполагается, что агонист пептида, который селективно воздействует на рецепторы орексина 2 типа, снижает ожирение у мышей, которое является результатом рациона с высоким содержание жира (непатентный документ 7).

Предполагается также, что внутрижелудочковое введение орексинового пептида сокращает время системной анестезии у крысы (непатентный документ 8).

Предполагается также, что пациенты с синдромом апноэ во сне показывают низкие уровни концентрации орексина А в плазме (непатентный документ 9).

Предполагается также, что внутрижелудочковое введение орексинового пептида улучшает сохранение памяти в мышиной модели ускоренного старения (SAMP8) с когнитивной дисфункцией (непатентный документ 10).

Предполагается также, что агонист рецептора орексина 2 типа будет терапевтическим лекарственным средством для лечения сердечной недостаточности (патентный документ 1, непатентный документ 11).

Предполагается также, что дневная сонливость пациентов с болезнью Паркинсона вызывается повреждением орексинового нерва (непатентный документ 12).

Предполагается также, что орексин регулирует образование и разряжение костной ткани, и агонист рецептора орексина 2 типа будет терапевтическим лекарственным средством для лечения заболеваний, связанных с потерей костной ткани, таких как остеопороз, ревматоидный артрит и т.п. (патентный документ 2).

Предполагается также, что агонист рецептора орексина может применяться для профилактики или лечения сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока, поскольку в мышиной модели септического шока смертность в значительной степени снижается просто непрерывным введением орексина из периферии (патентный документ 3).

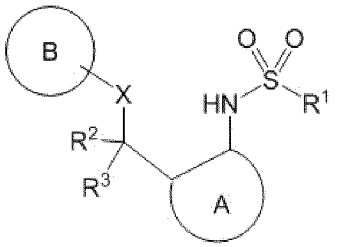
[0006]

Таким образом, ожидается, что соединение, обладающее активностью агониста рецептора орексина 2 типа, можно будет применять в качестве нового терапевтического лекарственного средства для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, нарушений сознания, таких как кома и т.п., синдрома нарколепсии, сопровождающегося симптомами нарколепсии, 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 ткани, сепсиса и т.п., а также в качестве антагониста анестетика, профилактического или терапевтического лекарственного средства для лечения побочных эффектов.

[0007]

В качестве производных сульфонамида описано соединение, представленное формулой

[0008]

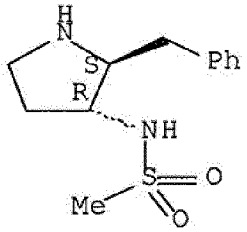


(I)

[0009]

где каждый символ принимает значение, определенное в документе (патентный документ 4), и соединение, представленное формулой

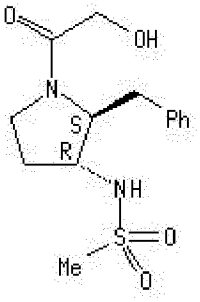
[0010]



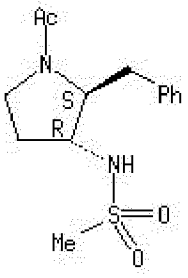
[0011]

(RN 1422063-50-0). Последнее соединение является оптический активной формой N-(2-бензилпирролидин-3-ил)метансульфонамида, который исключен из соединения (I) по настоящему изобретению. Кроме того, описаны соединения, представленные формулами

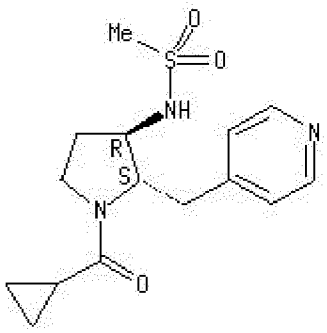
[0012]



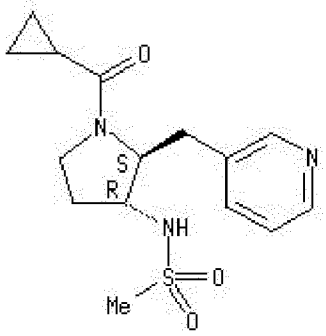
(RN 2184459-04-7),



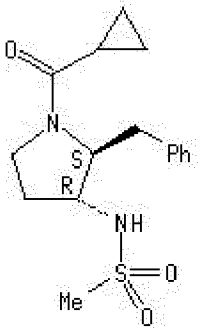
(RN 2183943-14-6),



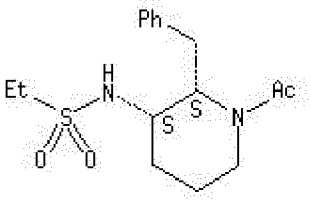
(RN 2183690-03-9),



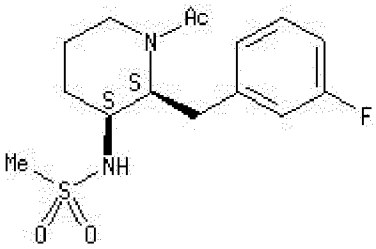
(RN 2181901-07-3),



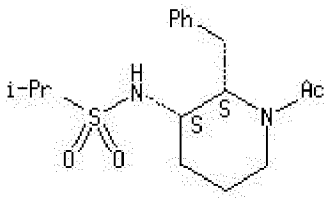
(RN 2181757-12-8),



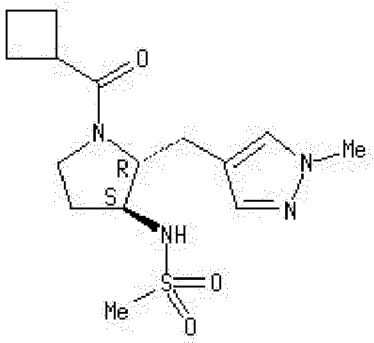
(RN 2127049-50-5),



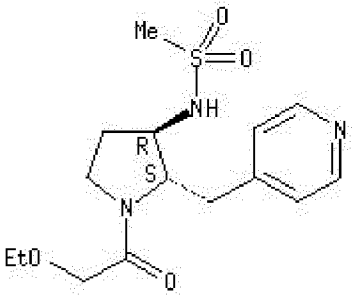
(RN 2125476-16-4),



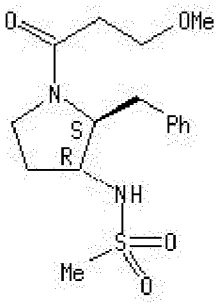
(RN 2125419-42-1),



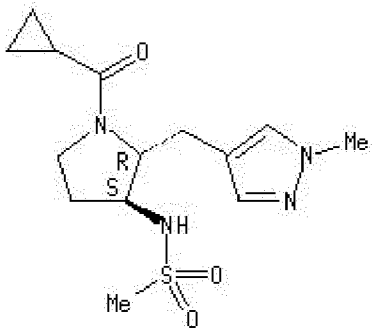
(RN 2185568-62-9),



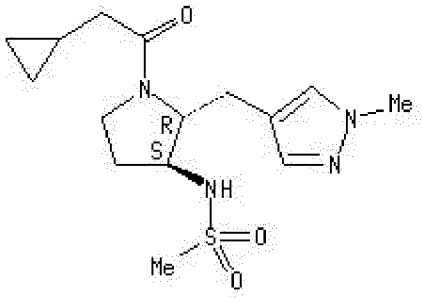
(RN 2185454-60-6),



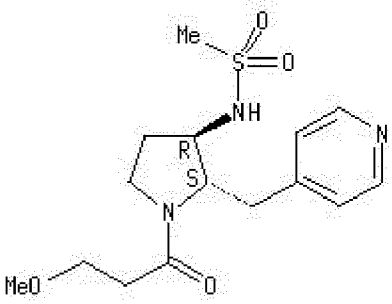
(RN 2185393-75-1),



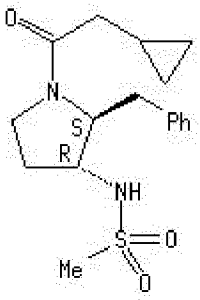
(RN 2185369-35-9),



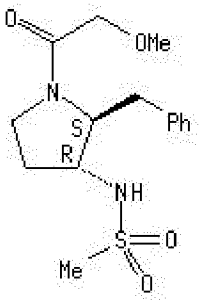
(RN 2185279-48-3),



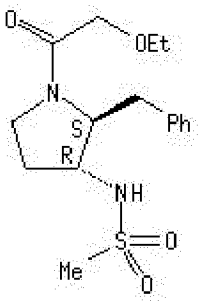
(RN 2184868-49-1),



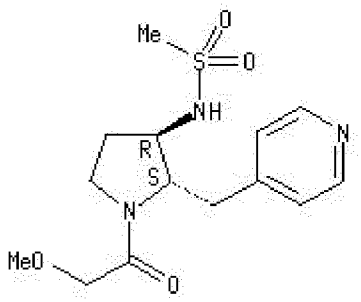
(RN 2183649-49-0),



(RN 2183429-76-5),



(RN 2182680-51-7),



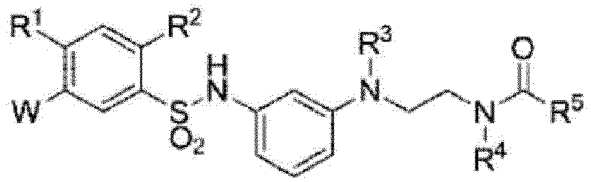
(RN 2180637-97-0)

[0013]

Кроме того, в качестве соединений, обладающих активностью агониста рецептора орексина 2 типа, описаны следующие соединения:

соединение, представленное формулой

[0014]

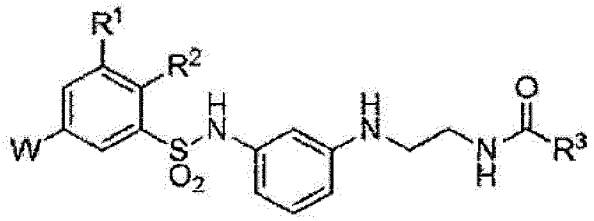


[0015]

где каждый символ принимает значение, определенное в документе (патентный документ 5);

соединение, представленное формулой

[0016]



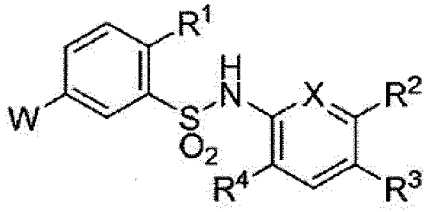
(I)

[0017]

где каждый символ принимает значение, определенное в документе (патентный документ 6);

соединение, представленное формулой

[0018]



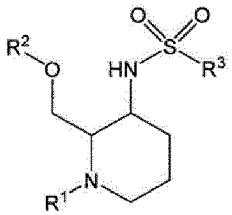
(I)

[0019]

где каждый символ принимает значение, определенное в документе (патентный документ 7);

соединение, представленное формулой

[0020]



[0021]

где каждый символ принимает значение, определенное в документе (патентный документ 8).

[0022]

Тем не менее считается, что эти соединения не являются отвечающим требованиям с точки зрения активности, фармакокинетики и безопасности, и по-прежнему желательна разработка соединения, обладающего активностью агониста рецептора орексина 2 типа.

Список документов

Патентные документы

[0023]

[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 2015/088000 A1

[Патентный документ 6] WO 2016/133160 A1

[Патентный документ 7] WO 2016/199906 A1

[Патентный документ 8] WO 2017/135306 A1

Непатентные документы

[0024]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[Непатентный документ 11] Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66, 2015, pages 2522-2533

[Непатентный документ 12] Brain. Vol. 130, 2007, Pages 1586-1595

Сущность изобретения

Проблемы, решаемые с помощью изобретения

[0025]

Предметом настоящего изобретения является гетероциклическое соединение, обладающее агонистической активностью в отношении оксериновых рецепторов 2 типа.

Средства решения проблем

[0026]

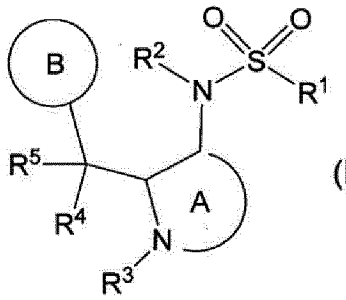
Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение, представленное приведенной далее формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль (называемые в настоящем описании «соединение (I)») обладает активностью агониста рецепторов оксерина 2 типа. В результате дальнейших исследований они завершили настоящее изобретение.

[0027]

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает следующие предметы.

[1] Соединение, представленное формулой:

[0028]



(I)

[0029]

где

R^1 представляет собой заместитель;

каждый R^2, R^3, R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или заместитель;

кольцо A представляет собой необязательно дополнительно замещенный 4-7-членный азотсодержащий моноциклический насыщенный гетероцикл; и

B представляет собой необязательно дополнительно замещенное кольцо,

или его соль

при условии, что исключен N-(2-бензилпирролидин-3-ил)метансульфонамид.

[0030]

[2] Соединение или его соль по пункту [1], приведенному выше, где B представляет собой кольцо,

дополнительно замещенное

(a) необязательно замещенной C_{6-14} арильной группой,

(b) необязательно замещенной C_{6-14} арилоксигруппой,

(c) необязательно замещенной C_{7-16} аралкильной группой,

(d) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкильной группой,

(e) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкенильной группой,

(f) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкоксигруппой,

(g) необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группой или

(h) необязательно замещенной 3-14-членной неароматической гетероциклической группой и

необязательно содержащее дополнительный(ые) заместитель(и).

[0031]

[3] Соединение или его соль по пункту [1], приведенному выше, где

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена,

(b) цианогруппы,

(c) гидроксильной группы и

(d) C_{1-6} алкоксигруппы,

(2) C_{2-6} алкенильную группу,

(3) C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов,

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу или

(5) 3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкоксигруппы,

(c) C_{3-10} циклоалкильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями,

выбранными из

(i) атома галогена и

(ii) C_{1-6} алкильной группы, и

(d) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы,

(3) C_{1-6} алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена,

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы,

(c) гидроксильной группы и

(d) C_{1-6} алкоксигруппы,

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу,

(5) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу,

(6) C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена и

(ii) гидроксильной группы,

(c) гидроксильной группы,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы и

(e) цианогруппы,

(7) C_{3-10} циклоалкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена и

(b) C_{1-6} алкильной группы,

(8) 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (где неароматический гетероцикл в неароматической гетероциклилкарбонильной группе может представлять собой спироцикл), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена и

(b) C_{1-6} алкильной группы,

(9) 3-14-членную неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу,

(10) C_{6-14} арилоксикарбонильную группу,

(11) C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу,

(12) 5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена и

(ii) C_{1-6} алкильной группы,

(13) 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 C_{1-6} алкильными группами, или

(14) три-C_{1-6} алкилгидразинокарбонильную группу;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или атом галогена;

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо,

(2) пиперидиновое кольцо или

(3) азетидиновое кольцо; и

кольцо B представляет собой

(1) C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов,

(c) C_{2-6} алкенильной группы,

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы,

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы,

(f) C_{6-14} арильной группы, необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена,

(ii) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов, и

(iii) C_{1-6} алкоксигруппы,

(g) C_{6-14} арилоксигруппы,

(h) C_{7-16} аралкильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами,

(i) C_{3-10} циклоалкильной группы,

(j) C_{3-10} циклоалкенильной группы,

(k) C_{3-10} циклоалкоксигруппы,

(l) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами, и

(m) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы,

(2) 5-14-членный ароматический гетероцикл, необязательно дополнительно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов,

(b) C_{1-6} алкильной группы и

(c) C_{2-6} алкенильной группы, или

(3) 3-14-членный неароматический гетероцикл, необязательно дополнительно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы.

[0032]

[4] Соединение или его соль по пункту [1], приведенному выше, где

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена и

(b) C_{1-6} алкоксигруппы,

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов, или

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу,

(2) C_{1-6} алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами,

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу,

(4) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу,

(5) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов,

(c) гидроксильной группы,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы и

(e) цианогруппы,

(6) оксетанилкарбонильную группу,

(7) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена и

(b) C_{1-6} алкильной группы, или

(8) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу;

R^4 и R^5 оба представляют собой атомы водорода;

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо или

(2) пиперидиновое кольцо;

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо,

дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

(i) атома галогена и

(ii) C_{1-6} алкильной группы, и

необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена,

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов,

(3) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов, или

(4) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой.

[0033]

[5] Соединение или его соль по пункту [1], приведенному выше, где

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу,

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов, или

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) C_{1-6} алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами,

(2) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу,

(3) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу или

(4) азетидинилкарбонильную группу;

R^4 и R^5 оба представляют собой атомы водорода;

кольцо A представляет собой пирролидиновое кольцо; и

кольцо B представляет собой бензольное кольцо,

дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов, и

необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена.

[0034]

[6] N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид или его соль.

[7] N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид или его соль.

[8] N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид или его соль.

[0035]

[9] Соединение, выбранное из следующих соединений:

(1) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид,

(2) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид,

(3) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-

ил)этансульфонамид,

(4) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид,

(5) (2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид,

(6) (2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((диметилсульфамоил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид,

(7) (2S,3S)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметил-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксамид,

(8) (2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-3-((этилсульфонил)амино)-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамид,

(9) N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-1-фторциклопропан-1-сульфонамид,

(10) N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид,

(11) (2S,3S)-3-[(этансульфонил)амино]-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамид,

(12) (2S,3S)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид,

(13) (2S,3S)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-N, N-диметил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамид,

(14) (2S,3S)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамид,

или его соль.

[0036]

[10] Лекарственное средство, содержащее соединение или соль по приведенным выше пунктам [1]-[9].

[11] Лекарственное средство по приведенному выше пункту [10], которое представляет собой агонист рецептора орексина 2 типа.

[12] Лекарственное средство по приведенному выше пункту [10], которое представляет собой средство для профилактики или лечения нарколепсии.

[13] Соединение или его соль по приведенным выше пунктам [1]-[9] для применения для профилактики или лечения нарколепсии.

[0037]

[14] Способ активации рецептора орексина 2 типа у млекопитающего, который включает введение млекопитающему эффективного количества соединения или его соли по приведенным выше пунктам [1]-[9].

[15] Способ профилактики или лечения нарколепсии у млекопитающего, который включает введение млекопитающему эффективного количества соединения или его соли по приведенным выше пунктам [1]-[9].

[16] Применение соединения или его соли по приведенным выше пунктам [1]-[9] для производства лекарственного средства для профилактики или лечения нарколепсии.

Эффект изобретения

[0038]

Соединение по настоящему изобретению обладает активностью агониста рецептора орексина 2 типа и может применяться в качестве средства для профилактики или лечения нарколепсии.

[0039]

(Подробное описание изобретения)

Далее представлено определение каждого заместителя, используемого в настоящем описании. Если не указано иное, каждый заместитель имеет следующее определение.

В настоящем описании примеры «атома галогена» включают атомы фтора, хлора, брома и йода.

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 содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогена. Конкретные примеры такой группы включают метил, хлорметил, дифторметил, 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 «C_{2-6} 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-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил и 4-метил-2-пентинил.

В настоящем описании примеры «C_{3-10} 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 C_{3-10} циклоалкильной группы» включают C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогенов. Конкретные примеры такой группы включают циклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 2,3-дифторциклопропил, циклобутил, дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил,

циклогептил и циклооктил.

В настоящем описании примеры «C_{3-10} циклоалкенильной группы» включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

В настоящем описании примеры «C_{6-14} арильной группы» включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил и 9-антрил.

В настоящем описании примеры «C_{7-16} аралкильной группы» включают бензил, фенэтил, нафтилметил и фенилпропил.

[0040]

В настоящем описании примеры «C_{1-6} алкоксигруппы» включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы» включают C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогенов. Конкретные примеры такой группы включают метокси, дифторметокси, трифторметокси, этокси, 2,2,2-трифторэтокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В настоящем описании примеры «C_{3-10} циклоалкилоксигруппы» включают циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

В настоящем описании примеры «C_{1-6} алкилтиогруппы» включают метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио и гексилтио.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C_{1-6} алкилтиогруппы» включают C_{1-6} алкилтиогруппу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогенов. Конкретные примеры такой группы включают метилтио, дифторметилтио, трифторметилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, 4,4,4-трифторбутилтио, пентилтио и гексилтио.

В настоящем описании примеры «C_{1-6} 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 C_{1-6} алкилкарбонильной группы» включают C_{1-6} алкилкарбонильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогенов. Конкретные примеры такой группы включают ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил.

В настоящем описании примеры «C_{1-6} алкоксикарбонильной группы» включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил,

пентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

В настоящем описании примеры «C_{6-14} арилкарбонильной группы» включают бензоил, 1-нафтоил и 2-нафтоил.

В настоящем описании примеры «C_{7-16} аралкилкарбонильной группы» включают фенилацетил и фенилпропионил.

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

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

[0041]

В настоящем описании примеры «моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы» включают метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил и N-этил-N-метилкарбамоил.

В настоящем описании примеры «моно- или ди-C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы» включают бензилкарбамоил и фенэтилкарбамоил.

В настоящем описании примеры «C_{1-6} алкилсульфонильной группы» включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной C_{1-6} алкилсульфонильной группы» включают C_{1-6} алкилсульфонильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогенов. Конкретные примеры такой группы включают метилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4,4,4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

В настоящем описании примеры «C_{6-14} 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 сульфамоильную группу, необязательно замещенную гидроксильную группу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу и необязательно замещенную силильную группу.

В настоящем описании примеры «углеводородной группы» (в том числе «углеводородной группы», «необязательно замещенной углеводородной группы») включают C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{2-6} алкинильную группу, C_{3-}

$_{10}$ циклоалкильную группу, C_{3-10} циклоалкенильную группу, C_{6-14} арильную группу и C_{7-16} аралкильную группу.

[0043]

В настоящем описании примеры «необязательно замещенной углеводородной группы» включают углеводородную группу, необязательно содержащую заместитель(и), выбранный(е) из представленной ниже группы заместителей А.

[Группа заместителей А]

(1) атом галогена,

(2) нитрогруппа,

(3) цианогруппа,

(4) оксогруппа,

(5) гидроксильная группа,

(6) необязательно галогенированная C_{1-6} алкоксигруппа,

(7) C_{6-14} арилоксигруппа (например, фенокси, нафтокси),

(8) C_{7-16} аралкилоксигруппа (например, бензилокси),

(9) 5-14-членная ароматическая гетероциклилоксигруппа (например, пиридилокси),

(10) 3-14-членная неароматическая гетероциклилоксигруппа (например, морфолинилокси, пиперидинилокси),

(11) C_{1-6} алкилкарбонилоксигруппа (например, ацетокси, пропаноилокси),

(12) C_{6-14} арилкарбонилоксигруппа (например, бензоилокси, 1-нафтоилокси, 2-нафтоилокси),

(13) C_{1-6} алкоксикарбонилоксигруппа (например, метоксикарбонилокси, этоксикарбонилокси, пропоксикарбонилокси, бутоксикарбонилокси),

(14) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоилоксигруппа (например, метилкарбамоилокси, этилкарбамоилокси, диметилкарбамоилокси, диэтилкарбамоилокси),

(15) C_{6-14} арилкарбамоилоксигруппа (например, фенилкарбамоилокси, нафтилкарбамоилокси),

(16) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбонилоксигруппа (например, никотиноилокси),

(17) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбонилоксигруппа (например, морфолинилкарбонилокси, пиперидинилкарбонилокси),

(18) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппа (например, метилсульфонилокси, трифторметилсульфонилокси),

(19) C_{6-14} арилсульфонилоксигруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфонилокси, толуолсульфонилокси),

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

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

(22) 3-14-членная неароматическая гетероциклическая группа,

(23) формильная группа,

(24) карбоксильная группа,

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

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

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

(28) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбонильная 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 гетероциклилкарбамоильная группа (например, пиридилкарбамоил, тиенилкарбамоил),

(37) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, морфолинилкарбамоил, пиперидинилкарбамоил),

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

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

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

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

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

(43) 5-14-членная ароматическая гетероциклилсульфинильная 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} арикарбониламиногруппа (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 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 группа,

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

(62) C_{6-14} арильная группа.

[0044]

Количество вышеуказанных заместителей в «необязательно замещенной углеводородной группы» составляет, например, от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3. Когда число заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

В настоящем описании примеры «гетероциклической группы» (в том числе «гетероциклической группы» «необязательно замещенной гетероциклической группы») включают (i) ароматическую гетероциклическую группу, (ii) неароматическую гетероциклическую группу и (iii) 7-10-членную гетероциклическую мостиковую группу, каждая из которых содержит в качестве атомов, образующих кольцо, помимо атомов углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атомов азота, серы и кислорода.

[0045]

В настоящем описании примеры «ароматической гетероциклической группы» (в том числе «5-14-членной ароматической гетероциклической группы») включают 5-14-членные (предпочтительно 5-10-членные) ароматические гетероциклические группы, содержащие в качестве атомов, образующих кольцо, помимо атомов углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атомов азота, серы и 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 т.п.; 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, 1Н-индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и т.п.

[0046]

В настоящем описании примеры «неароматической гетероциклической группы» (в том числе «3-14-членной нароматической гетероциклической группы») включают 3-14-членную (предпочтительно 4-10-членную) неароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве атомов, образующих кольцо, помимо атомов углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атомов азота, серы и кислорода.

Предпочтительные примеры «неароматической гетероциклической группы» включают 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы, такие как азиридинил, оксиранил, тииранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизоксазолил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил, диазоканил и т.п.; и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) неароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуранил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензизотиазолил, дигидронафто[2,3-b]тиенил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил, 4Н-хинолизинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротиено[2,3-c]пиридинил, тетрагидробензазепинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил, гексагидрофеноксазинил, тетрагидрофталазинил, тетрагидронафтиридинил, тетрагидрохиназолинил, тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро-β-карболинил, тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил, тетрагидротиоксантенил, октагидроизохинолил и т.п.

[0047]

В настоящем описании предпочтительные примеры «7-10-членной

гетероциклической мостиковой 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 атомов, образующих кольцо.

В настоящем описании примеры «необязательно замещенной гетероциклической группы» включают гетероциклическую группу, необязательно содержащую заместитель(и), выбранный(е) из приведенной выше группы заместителей А.

Количество заместителей в «необязательно замещенной гетероциклической группе» составляет, например, от 1 до 3. Когда число заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разнымии.

[0048]

В настоящем описании примеры «ацильной группы» включают формильную группу, карбоксильную группу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу, сульфиногруппу, сульфогруппу, сульфамоильную группу и фосфоногруппу, каждая из которых необязательно содержит «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{3-10} циклоалкенильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и 3-14-членной неароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из атома галогена, необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы, гидроксильной группы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппы и карбамоильной группы».

Примеры «ацильной группы» также включают углеводородную сульфонильную группу, гетероциклилсульфонильную группу, углеводородную сульфинильную группу и гетероциклилсульфиниьную группу.

В настоящем описании термин «углеводородная сульфонильная группа» означает сульфонильную группу, связанную с углеводородной группой, термин «гетероциклилсульфонильная группа» означает сульфонильную группу, связанную с гетероциклической группой, термин «углеводородная сульфинильная группа» означает сульфинильную группу, связанную с углеводородной группой, и термин «гетероциклилсульфинильная группа» означает сульфинильную группу, связанную с гетероциклической группой.

Предпочтительные примеры «ацильной группы» включают формильную группу, карбоксильную группу, 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 гетероциклилкарбонильную группу, 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную 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 гетероциклиларбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил), тиокарбамоильную группу, моно- или ди-C_{1-6} тиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, 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), 5-14-членную ароматическую гетероциклилтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил), сульфиногруппу, C_{1-6} алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил, этилсульфинил), сульфогруппу, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, C_{6-14} арилсульфонильную группу, фосфоновую группу и моно- или ди-C_{1-6} алкилфосфоногруппу (например, диметилфосфоно, диэтилфосфоно, диизопропилфосфоно, дибутилфосфоно).

[0049]

В настоящем описании примеры «необязательно замещенной аминогруппы» включают аминогруппу, необязательно содержащую «1 или 2 заместителя, выбраных 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 неароматической 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 содержит от 1 до 3 заместителей, 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 группу (например, диаллиламин), 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, пропониламино), 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 неароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, пиперидинилкарбониламино), моно- или ди-C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппу (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-метиламин).

[0050]

В настоящем описании примеры «необязательно замещенной карбамоильной группы» включают карбамоильную группу, необязательно содержащую «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 неароматической 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 содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей A».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной карбамоильной группы включаю 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 содержащую «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 неароматической 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 содержит от 1 до 3 заместителей, 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_{3-6} 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 сульфамоильной группы» включают сульфамоильную группу, необязательно содержащую «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 неароматической 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 содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфамоильной группы включают сульфамоильную группу, моно- или ди-C_{1-6} алкилсульфамоильную группу (например, метилсульфамоил, этилсульфамоил, диметилсульфамоил, диэтилсульфамоил, N-этил-N-метилсульфамоил), моно- или ди-C_{2-6} алкенилсульфамоильную группу (например, диаллилсульфамоил), моно- или ди-C_{3-10} циклоалкилсульфамоильную группу

(например, циклопропилсульфамоил, циклогексилсульфамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилсульфамоильную группу (например, фенилсульфамоил), моно- или ди-C_{7-16} аралкилсульфамоильную группу (например, бензилсульфамоил, фенэтилсульфамоил), моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбонилсульфамоильную группу (например, ацетилсульфамоил, пропионилсульфамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилкарбонилсульфамоильную группу (например, бензоилсульфамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилсульфамоильную группу (например, пиридилсульфамоил).

[0053]

В настоящем описании примеры «необязательно замещенной гидроксильной группы» включают гидроксильную группу, необязательно содержащую «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 неароматической 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 содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей A».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной гидроксильной группы включают гидроксильную группу, 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, бутирилокси, изобутирилокси, пивалоилокси), C_{6-14} арилкарбонилоксигруппу (например, бензоилокси), C_{7-16} аралкилкарбонилоксигруппу (например, бензилкарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, никотиноилокси), 3-14-членную неароматическую 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 содержащую «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 содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А» и галогенированной сульфанильной группы.

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфанильной группы включают сульфанильную (-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, бутирилтио, изобутирилтио, 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 группый» включают силильную группу, необязательно содержащую «от 1 до 3 заместителей, 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 содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А».

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

[0056]

В настоящем описании примеры «углеводородного кольца» включают 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 неароматический гетероцикл, каждый из которых содержит в качестве атомов, образующих кольцо, помимо атомов углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атомов азота, серы и кислорода.

[0057]

В настоящем описании примеры «ароматического гетероцикла» включают 5-14-членный (предпочтительно 5-10-членный) ароматический гетероцикл, содержащий в качестве атомов, образующих кольцо, помимо атомов углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атомов азота, серы и кислорода. Предпочтительные примеры

«ароматического гетероцикла» включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклы, такие как тиофен, 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 т.п.; и

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

[0058]

В настоящем описании примеры «неароматического гетероцикла» включают 3-14-членный (предпочтительно 4-10-членный) неароматический гетероцикл, содержащий в качестве атомов, образующих кольцо, помимо атомов углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атомов азота, серы и кислорода. Предпочтительные примеры «неароматического гетероцикла» включают 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклы, такие как азиридин, оксиран, тииран, азетидин, оксетан, тиетан, тетрагидротиофен, 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 т.п.; и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) неароматические гетероциклы, такие как дигидробензофуран, дигидробензимидазол, дигидробензоксазол, дигидробензотиазол, дигидробензизотиазол, дигидронафто[2,3-b]тиофен, тетрагидроизохинолин, тетрагидрохинолин, 4Н-хинолизин, индолин, изоиндолин, тетрагидротиено[2,3-c]пиридин, тетрагидробензазепин, тетрагидрохиноксалин, тетрагидрофенантридин, гексагидрофенотиазин, гексагидрофеноксазин, тетрагидрофталазин, тетрагидронафтиридин, тетрагидрохиназолин, тетрагидроциннолин, тетрагидрокарбазол, тетрагидро-β-карболин, тетрагидроакридин, тетрагидрофеназин, тетрагидротиоксантен, октагидроизохинолин и т.п.

В настоящем описании примеры «азотсодержащего гетероцикла» из группы «гетероцикл» включают гетероцикл, содержащий в качестве атома, образующего кольцо,

по меньшей мере один атом азота.

[0059]

В настоящем описании примеры «4-7-членного азотсодержащего насыщенного моноциклического гетероцикла» из группы «3-8-членного моноциклического неароматического гетероцикла» включают 4-7-членный насыщенный гетероцикл, содержащий в качестве атома, образующего кольцо, по меньшей мере один атом азота.

В настоящем описании примеры «кольца» включают «углеводородное кольцо» и «гетероцикл».

[0060]

Определение каждого символа в формуле (I) подробно описано далее.

R^1 представляет собой заместитель.

R^1 предпочтительно представляет собой

(1) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил),

(2) необязательно замещенную C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил),

(4) необязательно замещенную моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, оксетанил)).

Примеры заместителя описанной выше «необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группы», «необязательно замещенной C_{2-6} алкенильной группы», «необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкильной группы», «необязательно замещенной моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы» и «необязательно замещенной 3-14-членной неароматической гетероциклической группы» включают заместители, выбранные из группы заместителей A. Количество заместителей предпочтительно составляет от 1 до 3. Когда количество заместителей равно 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0061]

R^1 более предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) цианогруппы,

(c) гидроксильной группы и

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

(2) C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) 3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно, 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, оксетанил)).

[0062]

R^1 еще более предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) цианогруппы,

(c) гидроксильной группы,

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

(2) C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) оксетанильную группу.

[0063]

R^1 еще более предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил) или

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино).

[0064]

R^1 особенно предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил).

[0065]

В другом варианте осуществления R^1 более предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) цианогруппы,

(c) гидроксильной группы и

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

(2) C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) 3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, оксетанил)).

[0066]

В этом варианте осуществления R^1 еще более предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) цианогруппы,

(c) гидроксильной группы и

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

(2) C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) оксетанильную группу.

[0067]

В этом варианте осуществления R^1 еще более предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), или

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино).

[0068]

В этом варианте осуществления R^1 еще более предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), или

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино).

[0069]

В этом варианте осуществления R^1 особенно предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил),

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), или

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино).

Особенно предпочтительно, R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил).

[0070]

Каждый R^2, R^3, R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или заместитель.

[0071]

R^2 предпочтительно представляет собой атом водорода.

[0072]

R^3 предпочтительно представляет собой атом водорода или ацильную группу.

[0073]

R^3 более предпочтительно представляет собой

(1) атом водорода,

(2) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил),

(3) необязательно замещенную C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил),

(4) необязательно замещенную моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил),

(5) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например, циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]илкарбонил),

(6) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил),

(7) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (где неароматический гетероцикл в неароматической гетероциклилкарбонильной группе может представлять собой спироцикл, например оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил, 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонил)),

(8) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (например, оксетанилоксикарбонил, тетрагидрофурилоксикарбонил,

тетрагидропиранилоксикарбонил)),

(9) необязательно замещенную C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, феноксикарбонил) или

(10) необязательно замещенную C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил).

Примеры заместителя представленной выше «необязательно замещенной C_{1-6} алкоксикарбонильной группы», «необязательно замещенной C_{1-6} алкилкарбонильной группы», «необязательно замещенной моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы», «необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы «необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкоксикарбонильной группы», «необязательно замещенной 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы», «необязательно замещенной 3-14-членной неароматической гетероциклилоксикарбонильной группы», «необязательно замещенной C_{6-14} арилоксикарбонильной группы» и «необязательно замещенной C_{6-14} аралкилоксикарбонильной группы» включают упомянутый выше «заместитель». Количество заместителей предпочтительно составляет от 1 до 3. Когда количество заместителей равно 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0074]

R^3 еще более предпочтительно представляет собой

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(c) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(d) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила, тетрагидрофурила)),

(3) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил,

этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил),

(5) C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(6) C_{3-10} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(7) 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонилную группу (где неароматический гетероцикл в неароматической гетероциклилкарбонильной группе может представлять собой спироцикл, например оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил, 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонил)), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(8) 3-14-членную неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (например, оксетанилоксикарбонил, тетрагидрофурилоксикарбонил, тетрагидропиранилоксикарбонил)),

(9) C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, феноксикарбонил) или

(10) C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил).

[0075]

R^3 еще более предпочтительно представляет собой

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(c) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(d) оксетанильной группы и

(e) тетрагидрофурильной группы,

(3) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил),

(5) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(6) C_{3-6} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(7) оксетанилкарбонильную группу,

(8) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(9) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу,

(10) оксетанилоксикарбонильную группу,

(11) тетрагидрофурилоксикарбонильную группу,

(12) тетрагидропиранилоксикарбонильную группу,

(13) феноксикарбонильную группу или

(14) бензилоксикарбонильную группу.

[0076]

R^3 еще более предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил),

(2) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, 2-метилпропаноил, пивалоил),

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил),

(4) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(5) C_{3-6} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил),

(6) феноксикарбонильную группу,

(7) оксетанилкарбонильную группу,

(8) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(9) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу.

[0077]

R^3 особенно предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил),

(2) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, 2-метилпропаноил, пивалоил),

(3) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(4) оксетанилкарбонильную группу,

(5) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(6) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу.

[0078]

В другом варианте осуществления R^3 более предпочтительно представляет собой

(1) атом водорода,

(2) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил),

(3) необязательно замещенную C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил),

(4) необязательно замещенную моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил, N-изопропил-N-метилкарбамоил),

(5) необязательно замещенную N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(6) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил),

(7) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил),

(8) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (где неароматический гетероцикл в неароматической гетероциклилкарбонильной группе может представлять собой спироцикл, например оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил, 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонил)),

(9) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (например,

оксетанилоксикарбонил, тетрагидрофурилоксикарбонил, тетрагидропиранилоксикарбонил)),

(10) необязательно замещенную C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, феноксикарбонил) или

(11) необязательно замещенную C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил).

Примеры заместителя описанных выше «необязательно замещенной C_{1-6} алкоксикарбонильной группы», «необязательно замещенной C_{1-6} алкилкарбонильной группы», «необязательно замещенной моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы», «необязательно замещенной N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильной группы», «необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы», «необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкоксикарбонильной группы», «необязательно замещенной 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы», «необязательно замещенной 3-14-членной неароматической гетероциклилоксикарбонильной группы», «необязательно замещенной C_{6-14} арилоксикарбонильной группы» и «необязательно замещенной C_{7-16} аралкилоксикарбонильной группы» включает описанный выше «заместитель». Количество заместителей предпочтительно составляет от 1 до 3. Когда количество заместителей равно 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0079]

В этом варианте осуществления R^3 еще более предпочтительно представляет собой

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(c) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(d) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила, тетрагидрофурила)),

(3) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(c) гидроксильной группы и

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

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил, N-изопропил-N-метилкарбамоил),

(5) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(6) C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(7) C_{3-10} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропилоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(8) 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (где неароматический гетероцикл в неароматической гетероциклилкарбонильной группе может представлять собой спироцикл, например оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил, 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонил)), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(9) 3-14-членную неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (например, оксетанилоксикарбонил, тетрагидрофурилоксикарбонил, тетрагидропиранилоксикарбонил)),

(10) C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, феноксикарбонил) или

(11) C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил).

[0080]

В этом варианте осуществления R^3 еще более предпочтительно представляет собой

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(c) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(d) оксетанильной группы и

(e) тетрагидрофурильной группы,

(3) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранный из

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

(b) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(c) гидроксильной группы и

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

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил, N-изопропил-N-метилкарбамоил),

(5) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(6) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомами фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(7) C_{3-6} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(8) оксетанилкарбонильную группу,

(9) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(10) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу,

(11) оксетанилоксикарбонильную группу,

(12) тетрагидрофурилоксикарбонильную группу,

(13) тетрагидропиранилоксикарбонильную группу,

(14) феноксикарбонильную группу или

(15) бензилоксикарбонильную группу.

[0081]

В этом варианте осуществления R^3 еще более предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил),

(2) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, 2-метилпропаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами,

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил),

(4) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(5) C_{3-6} циклоалкокси карбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил),

(6) феноксикарбонильную группу

(7) оксетанилкарбонильную группу,

(8) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группый (например, метила), или

(9) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу.

[0082]

В этом варианте осуществления R^3 особенно предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил),

(2) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, 2-метилпропаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами,

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил),

(4) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(5) оксетанилкарбонильную группу,

(6) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(7) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу.

[0083]

В другом варианте осуществления R^3 более предпочтительно предпочтительно представляет собой

(1) атом водорода,

(2) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил),

(3) необязательно замещенную C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил),

(4) необязательно замещенную моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил, N-изопропил-N-метилкарбамоил),

(5) необязательно замещенную N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(6) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую

мостиковую группу, например, циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил),

(7) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил),

(8) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (где неароматический гетероцикл в неароматической гетероциклилкарбонильной группе может представлять собой спироцикл, например оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил, 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонил, изоксазолидинилкарбонил)),

(9) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (например, оксетанилоксикарбонил, тетрагидрофурилоксикарбонил, тетрагидропиранилоксикарбонил)),

(10) необязательно замещенную C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, феноксикарбонил),

(11) необязательно замещенную C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил),

(12) необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, имидазолил, пиридазинил)),

(13) необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклилкарбонильную группу (например, пиразолилкарбонил, фурилкарбонил)),

(14) необязательно замещенную три-C_{1-6} алкилгидразинокарбонильную группу (например, триметилгидразинокарбонил).

Примеры заместителя описанных выше «необязательно замещенной C_{1-6} алкоксикарбонильной группы», «необязательно замещенной C_{1-6} алкилкарбонильной группы», «необязательно замещенной моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы», «необязательно замещенной N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильной группы», «необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы», «необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкоксикарбонильной группа», «необязательно замещенной 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы», «необязательно замещенной 3-14-членной неароматической гетероциклилоксикарбонильной группы», «необязательно замещенной C_{6-14} арилоксикарбонильной группы», «необязательно замещенной C_{7-16} аралкилоксикарбонильной группы», «необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группы», «необязательно замещенной 5-14-

членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы» и «три-C_{1-6} алкилгидразинокарбонильной группы» включают описанный выше «заместитель». Количество заместителей предпочтительно составляет от 1 до 3. Когда число заместителей равно 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0084]

В этом варианте осуществления R^3 еще более предпочтительно представляет собой

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(c) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(d) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила, тетрагидрофурила)),

(3) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(c) гидроксильной группы и

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

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил, N-изопропил-N-метилкарбамоил),

(5) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(6) C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например, циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

заместителями, выбранными из

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

(ii) гидроксигруппы,

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(7) C_{3-10} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(8) 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (где неароматический гетероцикл в неароматической гетероциклилкарбонильной группе может представлять собой спироцикл, например оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил, 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонил, изоксазолидинилкарбонил)), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранный из

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

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

(9) 3-14-членную неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (например, оксетанилоксикарбонил, тетрагидрофурилоксикарбонил, тетрагидропиранилоксикарбонил)),

(10) C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, феноксикарбонил),

(11) C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил),

(12) 5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, имидазолил, пиридазинил)), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(13) 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 5- или 6-членный моноциклическую ароматическую гетероциклилкарбонильную группу (например, пиразолилкарбонил, фурилкарбонил)), необязательно замещенную 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), или

(14) три-C_{1-6} алкилгидразинокарбонильную группу (например, триметилгидразинокарбонил).

[0085]

В этом варианте осуществления R^3 еще более предпочтительно представляет собой

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(c) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(d) оксетанильной группы, и

(e) тетрагидрофурильной группы,

(3) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(c) гидроксильной группы и

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

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил, N-изопропил-N-метилкарбамоил),

(5) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(6) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

(ii) гидроксигруппы,

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(7) C_{3-6} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил),

необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(8) оксетанилкарбонильную группу,

(9) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(10) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу,

(11) оксетанилоксикарбонильную группу,

(12) тетрагидрофурилоксикарбонильную группу,

(13) тетрагидропиранилоксикарбонильную группу,

(14) феноксикарбонильную группу,

(15) бензилоксикарбонильную группу,

(16) изоксазолидинилкарбонильную группу,

(17) пиразолилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(18) фурилкарбонильную группу,

(19) имидазолильную группу, необязательно замещенную 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом, этилом),

(20) пиридазинильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(21) три-C_{1-6} алкилгидразинокарбонильную группу (например, триметилгидразинокарбонил).

[0086]

В этом варианте осуществления R^3 еще более предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил),

(2) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, 2-метилпропаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами,

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил),

(4) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(5) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями,

выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(6) C_{3-6} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил),

(7) феноксикарбонильную группу,

(8) оксетанилкарбонильную группу,

(9) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(10) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу.

[0087]

В этом варианте осуществления R^3 еще более предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил),

(2) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, 2-метилпропаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами,

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил),

(4) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(5) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенноую 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомами фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(6) оксетанилкарбонильную группу,

(7) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(8) 5-азаспиро[2.3] гексилкарбонильную группу.

[0088]

В этом варианте осуществления R^3 особенно предпочтительно представляет собой

(1) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, 2-метилпропаноил), необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами,

(2) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил),

(3) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил) или

(4) азетидинилкарбонильную группу.

Или R^3 особенно предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, 2-метилпропаноил), необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами.

[0089]

Каждый R^4 и R^5 независимо предпочтительно представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора).

R^4 и R^5 особенно предпочтительно представляют собой атомы водорода.

[0090]

Кольцо А представляет собой необязательно дополнительно замещенный 4-7-членный азотсодержащий моноциклический насыщенный гетероцикл.

Кольцо А в формуле (I) необязательно содержит в дополнение к R^3 другой(ие) заместитель(и) $NR^2SO_2R^1$ и -CR^4R^5-кольцо В. Примеры заместителя включают описанный выше «заместитель». Количество заместителей предпочтительно составляет от 1 до 3. Когда количествоо заместителей равно 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0091]

Кольцо А предпочтительно представляет собой

(1) необязательно дополнительно замещенное пирролидиновое кольцо,

(2) необязательно дополнительно замещенное пиперидиновое кольцо или

(3) необязательно дополнительно замещенное азетидиновое кольцо.

[0092]

Кольцо А более предпочтительно представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо,

(2) пиперидиновое кольцо или

(3) азетидиновое кольцо.

[0093]

Кольцо А еще более предпочтительно представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо или

(2) пиперидиновое кольцо.

[0094]

Кольцо В представляет собой необязательно дополнительно замещенное кольцо.

Кольцо B необязательно содержит заместитель(и), в дополнение к -CR^4R^5-кольцо A в формуле (I). Примеры заместителя включают описанный выше «заместитель». Количество заместителей, предпочтительно составляет от 1 до 3. Когда количество заместителей равно 2 или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0095]

Кольцо B предпочтительно представляет собой

(1) необязательно дополнительно замещенное C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол, нафталин),

(2) необязательно дополнительно замещенный 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол)) или

(3) необязательно дополнительно замещенный 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин), 9-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или трициклический) неароматический гетероцикл (например, дибензофуран)).

[0096]

Кольцо B более предпочтительно представляет собой

(1) C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол, нафталин), необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2-ила),

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(g) C_{6-14} арилоксигруппы (например, фенокси),

(h) C_{7-16} аралкильной группы (например, бензила), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-10} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-10} циклоалкоксигрупы (например, циклогексилокси),

(l) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, тиенила, пиразолила, пиримидинила), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или три-циклической) ароматической гетероциклической группы (например, индазолила)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(m) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, пирролидинила), 9-14- членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или три-циклическуой) неароматической гетероциклической группы (например, дигидроиндолила)),

(2) 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол)), необязательно дополнительно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

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

(c) C_{2-6} алкенильнуй группы (например, пропен-2-ила), или

(3) 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин), 9-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или трициклический) неароматический гетероцикл (например, дибензофуран)), необязательно дополнительно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила) и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиримидинила)).

[0097]

Кольцо B еще более предпочтительно представляет собой

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атом брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомами фтора),

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2-ила),

(d), моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(g) C_{6-14} арилоксигруппы (например, фенокси),

(h) C_{7-16} аралкильной группы (например, бензила), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-10} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-10} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(l) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, тиенила, пиразолила, пиримидинила), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группы (например, индазолила)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(m) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, пирролидинила), 9-14- членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклический) неароматической гетероциклической группы (например, дигидроиндолила)),

(2) нафталиновое кольцо,

(3) пиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, изопропила) и

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(4) пиразольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(5) тиазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(6) оксазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(7) пирролидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(8) пиперидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3

заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила) и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиримидинила)) или

(9) дибензофурановое кольцо.

[0098]

Кольцо B еще более предпочтительно представляет собой

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомами фтора),

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2-ила),

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) фенильной группы, необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(g) феноксигруппы,

(h) бензильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-6} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-6} циклоалкоксигруппы$_6$ (например, циклогексилокси),

(l) пиридильной группы,

(m) тиенильной группы,

(n) пиримидинильной группы,

(o) пиразолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(p) индазолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(q) пирролидинильной группы и

(r) дигидроиндолильной группы,

(2) нафталиновое кольцо,

(3) пиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3

заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, изопропила) и

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(4) пиразольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 фенильными группами,

(5) тиазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(6) оксазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 фенильными группами,

(7) пирролидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 фенильными группами,

(8) пиперидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы и

(b) пиримидинильной группы, или

(9) дибензофурановое кольцо.

[0099]

Кольцо B еще более предпочтительно представляет собой

(1) бензольное кольцо, дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(c) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(d) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(e) феноксигруппы,

(f) бензильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(g) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклобутила),

(h) C_{3-6} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(i) тиенильной группы,

(j) индазолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными

группами (например, метилом), и

(k) пирролидинильной группы,

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное одним заместителем, выбранным из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

(b) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(3) пиразольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой,

(4) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(5) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, или

(6) дибензофурановое кольцо.

[0100]

Кольцо B особенно предпочтительно представляет собой

(1) бензольное кольцо, дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

(b) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(3) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), или

(4) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой.

[0101]

В другом варианте осуществления кольцо B предпочтительно представляет собой

(1) необязательно дополнительно замещенное C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол, нафталин),

(2) необязательно дополнительно замещенный 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол), 8-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или трициклический) ароматический гетероцикл (например, бензофуран)) или

(3) необязательно дополнительно замещенный 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин), 9-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или трициклический) неароматический

гетероцикл (например, дибензофуран)).

[0102]

В этом варианте осуществления кольцо B более предпочтительно представляет собой

(1) C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол, нафталин), необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2- ила),

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(g) C_{6-14} арилоксигруппы (например, фенокси),

(h) C_{7-16} аралкильной группы (например, бензила), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-10} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-10} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(l) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, тиенила, пиразолила, пиримидинила), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группы (например, индазолила)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(m) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, пирролидинила), 9-14- членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) неароматической гетероциклической группы (например, дигидроиндолила)),

(2) 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол), 8-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или трициклический) ароматический гетероцикл (например, бензофуран)), необязательно

дополнительно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

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

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила), или

(3) 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин), 9-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или трициклический) неароматический гетероцикл (например, дибензофуран)), необязательно дополнительно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила) и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклический ароматической гетероциклической группы (например, пиримидинила)).

[0103]

В этом варианте осуществления кольцо B еще более предпочтительно представляет собой

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2-ила),

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино)

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(g) C_{6-14} арилоксигруппы (например, фенокси),

(h) C_{7-16} аралкильной группы (например, бензила), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-10} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-10} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(l) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например,

пиридила, тиенила, пиразолила, пиримидинила), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группы (например, индазолила)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(m) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, пирролидинила), 9-14- членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) неароматической гетероциклической группы (например, дигидроиндолила),

(2) нафталиновое кольцо,

(3) пиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенова (например, атомом фтора),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, изопропила) и

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(4) пиразольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(5) тиазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(6) оксазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(7) пирролидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(8) пиперидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила) и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиримидинила)),

(9) дибензофурановое кольцо или

(10) бензофурановое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, изопропилом).

[0104]

В этом варианте осуществления кольцо B еще более предпочтительно представляет собой

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3

заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2- ила),

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) фенильной группы, необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(g) феноксигруппы,

(h) бензильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-6} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-6} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(l) пиридильной группы,

(m) тиенильной группы,

(n) пиримидинильной группы,

(o) пиразолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(p) индазолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(q) пирролидинильной группы и

(r) дигидроиндолильной группы,

(2) нафталиновое кольцо,

(3) пиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, изопропила) и

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(4) пиразольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 фенильными группами,

(5) тиазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), и

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

(6) оксазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 фенильными группами,

(7) пирролидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 фенильными группами,

(8) пиперидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы и

(b) пиримидинила,

(9) дибензофурановое кольцо или

(10) бензофурановое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, изопропилом).

[0105]

В этом варианте осуществления кольцо B еще более предпочтительно представляет собой

(1) бензольное кольцо, дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(c) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(d) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(e) феноксигруппы,

(f) бензильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(g) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклобутила),

(h) C_{3-6} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(i) тиенильной группы,

(j) индазолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(k) пирролидинильной группы,

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное одним заместителем, выбранным из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

(b) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(3) пиразольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой,

(4) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(5) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, или

(6) дибензофурановое кольцо.

[0106]

В другом варианте осуществления кольцо B предпочтительно представляет собой кольцо, дополнительно замещенное

(a) необязательно замещенной C_{6-14} арильной группой,

(b) необязательно замещенной C_{6-14} арилоксигруппой,

(c) необязательно замещенной C_{7-16} аралкильной группой,

(d) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкильной группой,

(e) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкенильной группой,

(f) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкоксигруппой,

(g) необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группой или

(h) необязательно замещенной 3-14-членной неароматической гетероциклической группой и

необязательно содержащее дополнительный(е) заместитель(и).

[0107]

В этом варианте осуществления кольцо B более предпочтительно представляет собой

(1) C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол), дополнительно замещенное

(a) необязательно замещенной C_{6-14} арильной группой (например, фенилом),

(b) необязательно замещенной C_{6-14} арилоксигруппой (например, фенокси),

(c) необязательно замещенной C_{7-16} аралкильной группой (например, бензилом),

(d) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкильной группой (например, циклопропилом, циклобутилом),

(e) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкенильной группой (например, циклопентен-1-илом, циклогексен-1-илом),

(f) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкоксигруппой (например, циклогексилокси),

(g) необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группой (предпочтительно, 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группой (например, пиридилом, тиенилом, пиразолилом, пиримидинилом), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группой (например,

индазолилом)) или

(h) необязательно замещенной 3-14-членной неароматической гетероциклической группой (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группой (например, пирролидинилом), 9-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) неароматической гетероциклической группой (например, дигидроиндолилом)) и

необязательно содержащее дополнительный(е) заместитель(и),

(2) 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол)),

дополнительно замещенный необязательно замещенной C_{6-14} арильной группой (например, фенилом) и

необязательно содержащий дополнительный(е) заместитель(и), или

(3) 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин)), дополнительно замещенный

(a) необязательно замещенной C_{6-14} арильной группой (например, фенилом) или

(b) необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группой (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группой (например, пиримидинилом)).

[0108]

В этом варианте осуществления кольцо B еще более предпочтительно представляет собой

(1) C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол), дополнительно замещенное

(a) C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(b) C_{6-14} арилоксигруппой (например, фенокси),

(c) C_{7-16} аралкильной группой (например, бензилом), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(d) C_{3-10} циклоалкильной группой (например, циклопропилом, циклобутилом),

(e) C_{3-10} циклоалкенильной группой (например, циклопентен-1-илом, циклогексен-1-илом),

(f) C_{3-10} циклоалкоксигруппой (например, циклогексилокси),

(g) 5-14-членной ароматической гетероциклической группой, (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группой (например,

пиридилом, тиенилом, пиразолилом, пиримидинилом), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группой (например, индазолилом)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), или

(h) 3-14-членной неароматической гетероциклической группой, (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группой (например, пирролидинилом), 9-14- членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклический) неароматической гетероциклической группой (например, дигидроиндолилом)) и

необязательно дополнительно замещеное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

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

(2) 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол)),

дополнительно замещенный C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора) и

необязательно дополнительно замещенный 1 или 2 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), или

(3) 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин)), дополнительно замещенный

(a) C_{6-14} арильной группой (например, фенилом) или

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группой (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группой (например, пиримидинилом)).

[0109]

В этом варианте осуществления кольцо B еще более предпочтительно представляет собой

(1) бензольное кольцо,

дополнительно замещенное

(a) C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(b) C_{6-14} арилоксигруппой (например, фенокси),

(c) C_{7-16} аралкильной группой (например, бензилом), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(d) C_{3-10} циклоалкильной группой (например, циклопропилом, циклобутилом),

(e) C_{3-10} циклоалкенильной группой (например, циклопентен-1-илом, циклогексен-1-илом),

(f) C_{3-10} циклоалкоксигруппой (например, циклогексилокси),

(g) 5-14-членной ароматической гетероциклической группой, (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группой (например, пиридилом, тиенилом, пиразолилом, пиримидинилом), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группой (например, индазолилом)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), или

(h) 3-14-членной неароматической гетероциклической группой (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группой (например, пирролидинилом), 9-14- членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) неароматической гетероциклической группой (например, дигидроиндолилом)) и

необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

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

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(3) пиразольное кольцо, дополнительно замещенное C_{6-14} арильной группой (например, фенилом),

(4) тиазольное кольцо,

дополнительно замещенное C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

необязательно дополнительно замещенное одной C_{1-6} алкильной группой (например, метилом),

(5) оксазольное кольцо, дополнительно замещенное C_{6-14} арильной группой (например, фенилом),

(6) пирролидиновое кольцо, дополнительно замещенное C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), или

(7) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное

(a) C_{6-14} арильной группой (например, фенилом) и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группой (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группой (например, пиримидинилом)).

[0110]

В этом варианте осуществления, кольцо B еще более предпочтительно представляет собой

(1) бензольное кольцо, дополнительно замещенное

(a) фенильной группой, необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(b) феноксигруппой,

(c) бензильной группой, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

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

(e) C_{3-6} циклоалкенильной группой (например, циклопентен-1-илом, циклогексен-1-илом),

(f) C_{3-6} циклоалкоксигруппой (например, циклогексилокси),

(g) пиридильной группой,

(h) тиенильной группой,

(i) пиримидинильной группой,

(j) пиразолильной группой, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(k) индазолильной группой, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(l) пирролидинильной группой или

(m) дигидроиндолильной группой и

необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

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

(2) пиридиновое кольцо дополнительно, замещенное фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(3) пиразольное кольцо, дополнительно замещенное фенильной группой,

(4) тиазольное кольцо,

дополнительно замещенное фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

необязательно дополнительно замещенное одной C_{1-6} алкильной группой (например, метилом),

(5) оксазольное кольцо, дополнительно замещенное фенильной группой,

(6) пирролидиновое кольцо, дополнительно замещенное фенильной группой, или

(7) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное

(a) фенильной группой или

(b) пиримидинильной группой.

[0111]

В этом варианте осуществления кольцо B еще более предпочтительно представляет собой

(1) бензольное кольцо,

дополнительно замещенное

(a) фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(b) феноксигруппой,

(c) бензильной группой, необязательно замещенный 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(d) C_{3-6} циклоалкильной группой (например, циклобутилом),

(e) C_{3-6} циклоалкоксигруппой (например, циклогексилокси),

(f) тиенильной группой,

(g) индазолильной группой, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), или

(h) пирролидинильной группой и

необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена (например, атомом фтора),

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(3) пиразольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой,

(4) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), или

(5) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой.

[0112]

В этом варианте осуществления кольцо B особенно предпочтительно представляет собой

(1) бензольное кольцо,

дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена (например, атомом фтора),

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(3) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атом фтора), или

(4) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой.

[0113]

В этом варианте осуществления кольцо B наиболее предпочтительно представляет собой бензольное кольцо,

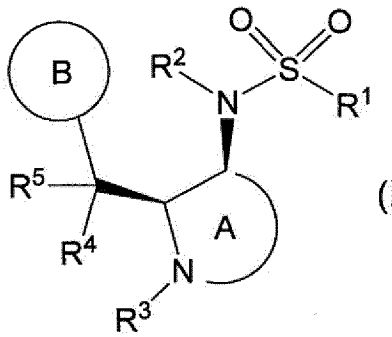
дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомами фтора), и

необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена (например, атомом фтора).

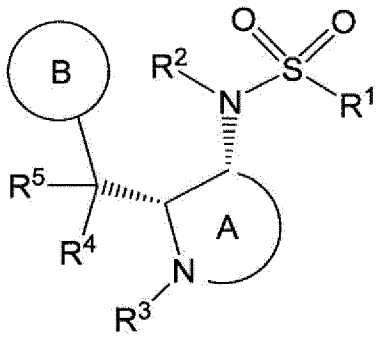
[0114]

Что касается кольца A соединения (I), конфигурация относительно атома углерода, к которому присоединена группа $-NR^2SO_2R^1$, и атома углерода, к которому присоединена группа $-CR^4R^5$-кольцо B (например, когда кольцо A представляет собой пирролидиновое кольцо или пиперидиновое кольцо, конфигурация положений 2 и 3), предпочтительно представляет собой цис-форму. То есть соединение (I) предпочтительно представляет собой соединение, представленное формулой (IA) или (IB):

[0115]



(IA)



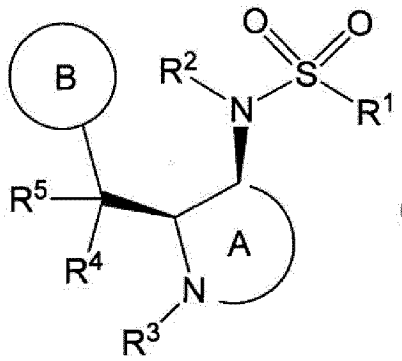
(IB)

[0116]

где каждый символ принимает значение, определенное выше,

более предпочтительно, представленное формулой (IA):

[0117]



(IA)

[0118]

где каждый символ принимает значение, определенное выше.

[0119]

Предпочтительные примеры соединения (I) включают соединения, представленные далее. Эти соединения предпочтительно представлены приведенной выше формулой (IA) или (IB), более предпочтительно, приведенной выше формулой (IA).

[Соединение A1]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил),

(2) необязательно замещенную C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил),

(4) необязательно замещенную моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, оксетанил));

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) атом водорода,

(2) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил),

(3) необязательно замещенную C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил),

(4) необязательно замещенную моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил),

(5) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например, циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил),

(6) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил),

(7) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (где неароматический гетероцикл в неароматической гетероциклилкарбонильной группе может представлять собой спироцикл, например оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил, 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонил)),

(8) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (например, оксетанилоксикарбонил, тетрагидрофурилоксикарбонил, тетрагидропиранилоксикарбонил)),

(9) необязательно замещенную C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, феноксикарбонил) или

(10) необязательно замещенную C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил);

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора);

кольцо A представляет собой

(1) необязательно дополнительно замещенное пирролидиновое кольцо,

(2) необязательно дополнительно замещенное пиперидиновое кольцо или

(3) необязательно дополнительно замещенное азетидиновое кольцо; и

кольцо B представляет собой

(1) необязательно дополнительно замещенное C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол, нафталин),

(2) необязательно дополнительно замещенный 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол)) или

(3) необязательно дополнительно замещенный 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин), 9-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или трициклический) неароматический гетероцикл (например, дибензофуран)).

[0120]

[Соединение B-1]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) цианогруппы,

(c) гидроксильной группы и

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

(2) C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) 3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу, (предпочтительно

3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, оксетанил));

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(c) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(d) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила, тетрагидрофурила)),

(3) C_{1-6} алкилкарбонильную группу, (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноили, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил),

(5) C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(6) C_{3-10} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(7) 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (где неароматический гетероцикл в неароматической гетероциклилкарбонильной группе может представлять собой спироцикл, например оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил, 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонил)), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(8) 3-14-членную неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (например, оксетанилоксикарбонил, тетрагидрофурилоксикарбонил, тетрагидропиранилоксикарбонил)),

(9) C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, феноксикарбонил) или

(10) C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил);

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора);

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо,

(2) пиперидиновое кольцо или

(3) азетидиновое кольцо; и

кольцо B представляет собой

(1) C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол, нафталин), необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2-ила),

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(g) C_{6-14} арилоксигруппы (например, фенокси),

(h) C_{7-16} аралкильной группы (например, бензила), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-10} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-10} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(l) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, тиенила, пиразолила, пиримидинила), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группы (например, индазолила)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(m) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы, (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, пирролидинила), 9-14- членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) неароматической гетероциклической группы (например, дигидроиндолила)),

(2) 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол)), необязательно дополнительно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

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

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила), или

(3) 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин), 9-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или трициклический) неароматический гетероцикл (например, дибензофуран)), необязательно дополнительно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила) и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиримидинила)).

[0121]

[Соединение С-1]

Представленное выше соединение В-1, в котором

кольцо В представляет собой

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора)

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2-ила),

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) C_{1-6} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(g) C_{6-14} арилоксигруппы (например, фенокси),

(h) C_{7-16} аралкильной группы (например, бензила), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-10} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-10} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(l) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, тиенила, пиразолила, пиримидинила), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группы (например, индазолила)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(m) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, пирролидинила), 9-14- членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) неароматической гетероциклической группы (например, дигидроиндолила)),

(2) нафталиновое кольцо,

(3) пиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, изопропила) и

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(4) пиразольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(5) тиазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атом фтора), и

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

(6) оксазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(7) пирролидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(8) пиперидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила) и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиримидинила)), или

(9) дибензофурановое кольцо.

[0122]

[Соединение D-1]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) цианогруппы,

(c) гидроксильной группы и

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

(2) C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) оксетанильную группу;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(c) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(d) оксетанильной группы и

(e) тетрагидрофурильной группы,

(3) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил),

(5) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(6) C_{3-6} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(7) оксетанилкарбонильную группу,

(8) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(9) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу,

(10) оксетанилоксикарбонильную группу,

(11) тетрагидрофурилоксикарбонильную группу,

(12) тетрагидропиранилоксикарбонильную группу,

(13) феноксикарбонильную группу или

(14) бензилоксикарбонильную группу;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора);

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо,

(2)пиперидиновое кольцо или

(3) азетидиновое кольцо; и

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2-ила),

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) фенильной группы, необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(d) феноксигруппы,

(h) бензильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-6} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-6} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(l) пиридильной группы,

(m) тиенильной группы,

(n) пиримидинильной группы,

(o) пиразолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(p) индазолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(q) пирролидинильной группы и

(r) дигидроиндолильной группы,

(2) нафталиновое кольцо,

(3) пиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атом фтора),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, изопропила) и

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(4) пиразольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 фенильными группами,

(5) тиазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(6) оксазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 фенильными группами,

(7) пирролидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 фенильными группами,

(8) пиперидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы и

(b) пиримидинильной группы, или

(9) дибензофурановое кольцо.

[0123]

[Соединение E-1]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу(например, циклопропил) или

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино);

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил),

(2) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, 2-метилпропаноил, пивалоил),

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил),

(4) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(5) C_{3-6} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил),

(6) феноксикарбонильную группу,

(7) оксетанилкарбонильную группу,

(8) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(9) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу;

R^4 и R^5 представляют собой атомы водорода;

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо или

(2) пиперидиновое кольцо; и

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо, дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(c) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(d) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(e) феноксигруппы,

(f) бензильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метила),

(g) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклобутила),

(h) C_{3-6} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(i) тиенильной группы,

(j) индазолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(k) пирролидинильной группы,

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное одним заместителем, выбранным из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов

(например, атомом фтора), и

(b) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(3) пиразольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой,

(4) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(5) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, или

(6) дибензофурановое кольцо.

[0124]

[Соединение F-1]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил);

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил),

(2) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, 2-метилпропаноил, пивалоил),

(3) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(4) оксетанилкарбонильную группу,

(5) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(6) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу;

R^4 и R^5 оба представляют собой атомы водорода;

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо или

(2) пиперидиновое кольцо; и

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо, дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

(b) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(3) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), или

(4) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой.

[0125]

[Соединение A-2]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил),

(2) необязательно замещенную C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил),

(4) необязательно замещенную моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, оксетанил));

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) атом водорода,

(2) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор- бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил),

(3) необязательно замещенную C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил),

(4) необязательно замещенную моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу

(например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил, N-изопропил-N-метилкарбамоил),

(5) необязательно замещенную N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(6) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил),

(7) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил),

(8) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (где неароматический гетероцикл в неароматической гетероциклилкарбонильной группе может представлять собой спироцикл, например оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил, 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонил)),

(9) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (например, оксетанилоксикарбонил, тетрагидрофурилоксикарбонил, тетрагидропиранилоксикарбонил)),

(10) необязательно замещенную C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, феноксикарбонил) или

(11) необязательно замещенную C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил);

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора);

кольцо A представляет собой

(1) необязательно дополнительно замещенное пирролидиновое кольцо,

(2) необязательно дополнительно замещенное пиперидиновое кольцо,

(3) необязательно дополнительно замещенное азетидиновое кольцо;

кольцо B представляет собой

(1) необязательно дополнительно замещенное C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол, нафталин),

(2) необязательно дополнительно замещенный 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол)),

(3) необязательно дополнительно замещенный 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический

гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин), 9-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или три-циклический) неароматический гетероцикл (например, дибензофуран)).

[0126]

[Соединение B-2]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) цианогруппы,

(c) гидроксильной группы и

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

(2) C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) 3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, оксетанил));

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(c) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(d) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила, тетрагидрофурила)),

(3) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(c) гидроксильной группы и

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

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил, N-изопропил-N-метилкарбамоил),

(5) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(6) C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(7) C_{3-10} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(8) 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (где неароматический гетероцикл в неароматической гетероциклилкарбонильной группе может представлять собой спироцикл, например оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил, 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонил)), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(9) 3-14-членную неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (например, оксетанилоксикарбонил, тетрагидрофурилоксикарбонил, тетрагидропиранилоксикарбонил)),

(10) C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, феноксикарбонил) и

(11) C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил);

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора);

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо,

(2) пиперидиновое кольцо или

(3) азетидиновое кольцо;

кольцо B представляет собой

(1) C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол, нафталин), необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора)

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2-ила),

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атома фтора), и

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

(g) C_{6-14} арилоксигруппы (например, фенокси),

(h) C_{7-16} аралкильной группы (например, бензила), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-10} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-10} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(l) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, тиенила, пиразолила, пиримидинила), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группы (например, индазолила)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(m) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклическая группы (например, пирролидинила), 9-14- членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклический) неароматической гетероциклической группы (например, дигидроиндолила)),

(2) 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол)), необязательно дополнительно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3

атомами галогенов (например, атомом фтора),

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

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила), или

(3) 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин), 9-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или трициклический) неароматический гетероцикл (например, дибензофуран)), необязательно дополнительно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила) и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиримидинила)).

[0127]

[Соединение C-2]

Представленное выше соединение B-2, в котором

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2-ила),

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

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

замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атома фтора), и

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

(g) C_{6-14} арилоксигруппы (например, фенокси),

(h) C_{7-16} аралкильной группы (например, бензила), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными групппами (например, метилом),

(i) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-10} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-10} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(l) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, тиенила, пиразолила, пиримидинила), 8-14-членной конденсированной

полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группы (например, индазолила)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(m) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, пирролидинила), 9-14- членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) неароматической гетероциклической группы (например, дигидроиндолила)),

(2) нафталиновое кольцо,

(3) пиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, изопропила) и

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(4) пиразольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(5) тиазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(6) оксазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(7) пирролидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(8) пиперидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила) и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиримидинила)) или

(9) дибензофурановое кольцо.

[0128]

[Соединение D-2]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) цианогруппы,

(c) гидроксильной группы и

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

(2) C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) оксетанильную группу;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(c) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(d) оксетанильной группы и

(e) тетрагидрофурильной группы,

(3) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранный из

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

(b) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(c) гидроксильной группы и

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

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил, N-изопропил-N-метилкарбамоил),

(5) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(6) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(7) C_{3-6} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(8) оксетанилкарбонильную группу,

(9) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(10) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу,

(11) оксетанилоксикарбонильную группу,

(12) тетрагидрофурилоксикарбонильную группу,

(13) тетрагидропиранилоксикарбонильную группу,

(14) феноксикарбонильную группу или

(15) бензилоксикарбонильную группу;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора);

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо,

(2) пиперидиновое кольцо или

(3) азетидиновое кольцо; и

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2- ила),

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) фенильной группы, необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

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

атомами галогена (например, атомом фтора), и

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

(g) феноксигруппы,

(h) бензильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-6} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-6} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(l) пиридильной группы,

(m) тиенильной группы,

(n) пиримидинильной группы,

(o) пиразолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(p) индазолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(q) пирролидинильной группы и

(r) дигидроиндолильной группы,

(2) нафталиновое кольцо,

(3) пиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, изопропила) и

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(4) пиразольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 фенильными группами,

(5) тиазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(6) оксазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 фенильными группами,

(7) пирролидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 фенильными группами,

(8) пиперидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы и

(b) пиримидинильной группы, или

(9) дибензофурановое кольцо.

[0129]

[Соединение E-2]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил) или

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино);

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил),

(2) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, 2-метилпропаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами,

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил),

(4) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например, циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(5) C_{3-6} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил),

(6) феноксикарбонильную группу,

(7) оксетанилкарбонильную группу,

(8) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(9) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу;

R^4 и R^5 оба представляют собой атомы водорода;

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо или

(2) пиперидиновое кольцо;

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо, дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(c) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(d) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(e) феноксигруппы,

(f) бензильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(g) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклобутила),

(h) C_{3-6} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(i) тиенильной группы,

(j) индазолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(k) пирролидинильной группы,

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное одним заместителем, выбранным из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

(b) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(3) пиразольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой,

(4) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(5) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, или

(6) дибензофурановое кольцо.

[0130]

[Соединение F-2]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил);

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил),

(2) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, 2-метилпропаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами,

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил),

(4) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(5) оксетанилкарбонильную группу,

(6) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(7) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу;

R^4 и R^5 оба представляют собой атомы водорода;

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо или

(2) пиперидиновое кольцо;

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо, дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

(b) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(3) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), или

(4) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой.

[0131]

[Соединение A-3]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил),

(2) необязательно замещенную C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил),

(4) необязательно замещенную моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, оксетанил));

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) атом водорода,

(2) необязательно замещенную C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил),

(3) необязательно замещенную C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил),

(4) необязательно замещенную моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил, N-изопропил-N-метилкарбамоил),

(5) необязательно замещенную N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(6) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]илкарбонил),

(7) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил),

(8) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую

неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (где неароматический гетероцикл в неароматической гетероциклилкарбонильной группе может представлять собой спироцикл, например оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил, 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонил, изоксазолидинилкарбонил)),

(9) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (например, оксетанилоксикарбонил, тетрагидрофурилоксикарбонил, тетрагидропиранилоксикарбонил)),

(10) необязательно замещенную C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, феноксикарбонил),

(11) необязательно замещенную C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил),

(12) необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, имидазолил, пиридазинил)),

(13) необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклилкарбонильную группу (например, пиразолилкарбонил, фурилкарбонил)), или

(14) необязательно замещенную три-C_{1-6} алкилгидразинокарбонильную группу (например, триметилгидразинокарбонил);

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора);

кольцо A представляет собой

(1) необязательно дополнительно замещенное пирролидиновое кольцо,

(2) необязательно дополнительно замещенное пиперидиновое кольцо или

(3) необязательно дополнительно замещенное азетидиновое кольцо;

кольцо B представляет собой

(1) необязательно дополнительно замещенное C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол, нафталин),

(2) необязательно дополнительно замещенный 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол), 8-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или трициклический) ароматический гетероцикл (например, бензофуран)) или

(3) необязательно дополнительно замещенный 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин), 9-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или трициклический) неароматический

гетероцикл (например, дибензофуран)).

[0132]

[Соединение Аа-3]

Представленное выше соединение А-3, в котором

кольцо В представляет собой

(1) C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол), дополнительно замещенное

(a) необязательно замещенной C_{6-14} арильной группой (например, фенилом),

(b) необязательно замещенной C_{6-14} арилоксигруппой (например, фенокси),

(c) необязательно замещенной C_{7-16} аралкильной группой (например, бензилом),

(d) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкильной группой (например, циклопропилом, циклобутилом),

(e) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкенильной группой (например, циклопентен-1-илом, циклогексен-1-илом),

(f) необязательно замещенной C_{3-10} циклоалкоксигруппой (например, циклогексилокси),

(g) необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группой (предпочтительно, 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группой (например, пиридилом, тиенилом, пиразолилом, пиримидинилом), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группой (например, индазолилом)) или

(h) необязательно замещенной 3-14-членной неароматической гетероциклической группой (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группой (например, пирролидинилом), 9-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) неароматической гетероциклической группой (например, дигидроиндолилом)) и

необязательно содержащее дополнительный(е) заместитель(и),

(2) 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол)), дополнительно замещенный необязательно замещенной C_{6-14} арильной группой (например, фенилом) и

необязательно содержащий дополнительный(е) заместитель(и), или

(3) 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин)), дополнительно замещенный

(a) необязательно замещенной C_{6-14} арильной группой (например, фенилом) или

(b) необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группой (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группой (например, пиримидинилом)).

[0133]

[Соединение B-3]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) цианогруппы,

(c) гидроксильной группы и

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

(2) C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) 3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, оксетанил));

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(c) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(d) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы, (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила, тетрагидрофурила)),

(3) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(c) гидроксильной группы и

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

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил, N-изопропил-N-метилкарбамоил),

(5) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(6) C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

(ii) гидроксигруппы,

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(7) C_{3-10} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(8) 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (где неароматический гетероцикл в неароматической гетероциклилкарбонильной группе может представлять собой спироцикл, например оксетанилкарбонил, азетидинилкарбонил, 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонил, изоксазолидинилкарбонил)), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(9) 3-14-членную неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (предпочтительно 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилоксикарбонильную группу (например, оксетанилоксикарбонил, тетрагидрофурилоксикарбонил, тетрагидропиранилоксикарбонил)),

(10) C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, феноксикарбонил),

(11) C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил),

(12) 5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например,

имидазолил, пиридазинил)), необязательно замещенноую 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(13) 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу (предпочтительно 5-6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклилкарбонильную группу (например, пиразолилкарбонил, фурилкарбонил)), необязательно замещенную 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), или

(14) три-C_{1-6} алкилгидразинокарбонильную группу (например, триметилгидразинокарбонил);

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора);

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо,

(2) пиперидиновое кольцо или

(3) азетидиновое кольцо; и

кольцо B представляет собой

(1) C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол, нафталин), необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2- ила),

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(g) C_{6-14} арилоксигруппы (например, фенокси),

(h) C_{7-16} аралкильной группы (например, бензила), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-10} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-10} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(l) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например,

пиридила, тиенила, пиразолила, пиримидинила), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группы (например, индазолила)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(m) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, пирролидинила), 9-14- членной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) конденсированной неароматической гетероциклической группы (например, дигидроиндолила)),

(2) 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол), 8-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или трициклический) ароматический гетероцикл (например, бензофуран)), необязательно дополнительно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

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

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила), или

(3) 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин), 9-14-членный конденсированный полициклический (предпочтительно би- или трициклический) неароматический гетероцикл (например, дибензофуран)), необязательно дополнительно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила) и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиримидинила)).

[0134]

[Соединение Ba-3]

Представленное выше соединение B-3, в котором

кольцо B представляет собой

(1) C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол), дополнительно замещенное

(a) C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(b) C_{6-14} арилоксигруппой (например, фенокси),

(c) C_{7-16} аралкильной группой (например, бензилом), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(d) C_{3-10} циклоалкильной группой (например, циклопропилом, циклобутиломи),

(e) C_{3-10} циклоалкенильной группой (например, циклопентен-1-илом, циклогексен-1-илом),

(f) C_{3-10} циклоалкоксигруппой (например, циклогексилокси),

(g) 5-14-членной ароматической гетероциклической группой (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группой (например, пиридилом, тиенилом, пиразолилом, пиримидинилом), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группой (например, индазолилом)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), или

(h) 3-14-членной неароматической гетероциклической группой (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группой (например, пирролидинилом), 9-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) неароматической гетероциклической группой (например, дигидроиндолилом)) и

необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

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

(2) 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5-6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиразол, тиазол, оксазол)), дополнительно замещенный C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

необязательно дополнительно замещенный 1 или 2 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), или

(3) 3-14-членный неароматический гетероцикл (предпочтительно 3-8-членный моноциклический неароматический гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин)), дополнительно замещенный

(a) C_{6-14} арильной группой (например, фенилом) или

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группой (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группой (например, пиримидинилом)).

[0135]

[Соединение С-3]

Представленное выше соединение В-3, в котором

кольцо В представляет собой

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2-ила),

(d) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(g) C_{6-14} арилоксигруппы (например, фенокси),

(h) C_{7-16} аралкильной группы (например, бензила), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-10} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-10} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(l) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, тиенила, пиразолила, пиримидинила), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группы (например, индазолила)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(m) 3-14-членной неароматической гетероциклической группы (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, пирролидинила), 9-14- членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) неароматической гетероциклической группы (например, дигидроиндолила)),

(2) нафталиновое кольцо,

(3) пиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомами фтора),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, изопропила) и

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(4) пиразольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(5) тиазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(6) оксазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(7) пирролидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 C_{6-14} арильными группами (например, фенилом),

(8) пиперидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C_{6-14} арильной группы (например, фенила) и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиримидинила)),

(9) дибензофурановое кольцо или

(10) бензофурановое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, изопропилом).

[0136]

[Соединение Ca-3]

Приведенное выше соединение B-3, в котором

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо,

дополнительно замещенное

(a) C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(b) C_{6-14} арилоксигруппой (например, фенокси),

(c) 7-16 аралкильной группой (например, бензилом), необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(d) C_{3-10} циклоалкильной группой (например, циклопропилом, циклобутилом),

(e) C_{3-10} циклоалкенильной группой (например, циклопентен-1-илом, циклогексен-1-илом),

(f) C_{3-10} циклоалкоксигруппой (например, циклогексилокси),

(g) 5-14-членной ароматической гетероциклической группой, (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группой (например, пиридилом, тиенилом, пиразолилом, пиримидинилом), 8-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) ароматической гетероциклической группой (например, индазолилом)), необязательно замещенной 1-3 C_{1-}

$_6$ алкильными группами (например, метилом), или

(h) 3-14-членной неароматической гетероциклической группой (предпочтительно 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группой (например, пирролидинилом), 9-14-членной конденсированной полициклической (предпочтительно би- или трициклической) неароматической гетероциклической группой (например, дигидроиндолилом)) и

необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

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

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(3) пиразольное кольцо, дополнительно замещенное C_{6-14} арильной группой (например, фенилом),

(4) тиазольное кольцо,

дополнительно замещенное C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

необязательно дополнительно замещенное одной C_{1-6} алкильной группой (например, метилом),

(5) оксазольное кольцо, дополнительно замещенное C_{6-14} арильной группой (например, фенилом),

(6) пирролидиновое кольцо, дополнительно замещенное C_{6-14} арильной группой (например, фенилом), или

(7) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное

(a) C_{1-6} арильной группой (например, фенилом) и

(b) 5-14-членной ароматической гетероциклической группой (предпочтительно 5-6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группой (например, пиримидинилом)).

[0137]

[Соединение D-3]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) цианогруппы,

(c) гидроксильной группы и

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

(2) C_{2-6} алкенильную группу (например, винил, аллил),

(3) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил), необязательно

замещенную 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино) или

(5) оксетанильную группу;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(c) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(d) оксетанильной группы и

(e) тетрагидрофурильной группы,

(3) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил, 2-метилбутаноил, 3-метилбутаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(c) гидроксильной группы и

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

(4) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил, N-изопропил-N-метилкарбамоил),

(5) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(6) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

(ii) гидроксигруппы,

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(7) C_{3-6} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил, циклобутилоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(8) оксетанилкарбонильную группу,

(9) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(10) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу,

(11) оксетанилоксикарбонильную группу,

(12) тетрагидрофурилоксикарбонильную группу,

(13) тетрагидропиранилоксикарбонильную группу,

(14) феноксикарбонильную группу,

(15) бензилоксикарбонильную группу,

(16) изоксазолидинилкарбонильную группу,

(17) пиразолилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(18) фурилкарбонильную группу,

(19) имидазолильную группу, необязательно замещенную 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом, этилом),

(20) пиридазинильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(21) три-C_{1-6} алкилгидразинокарбонильную группу (например, триметилгидразинокарбонил);

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора);

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо,

(2) пиперидиновое кольцо или

(3) азетидиновое кольцо;

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома, атома йода),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, винила, пропен-2-ила),

(d), моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппы (например, диметиламино),

(e) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(f) фенильной группы, необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(g) феноксигруппы,

(h) бензильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(i) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила),

(j) C_{3-6} циклоалкенильной группы (например, циклопентен-1-ила, циклогексен-1-ила),

(k) C_{3-6} циклоалкоксигруппы$_6$ (например, циклогексилокси),

(l) пиридильной группы,

(m) тиенильной группы,

(n) пиримидинильной группы,

(o) пиразолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(p) индазолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(q) пирролидинильной группы и

(r) дигидроиндолильной группы,

(2) нафталиновое кольцо,

(3) пиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомами фтора),

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, изопропила) и

(c) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(4) пиразольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 фенильными группами,

(5) тиазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов

(например, атомом фтора), и

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

(6) оксазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 фенильными группами,

(7) пирролидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 фенильными группами,

(8) пиперидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

(a) фенильной группы и

(b) пиримидинильной группы,

(9) дибензофурановое кольцо или

(10) бензофурановое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, изопропилом).

[0138]

[Соединение Da-3]

Приведенное выше соединение D-3, в котором

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо, дополнительно замещенное

(a) фенильной группой, необязательно замещенной 1-4 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

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

(b) феноксигруппой,

(c) бензильной группой, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

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

(e) C_{3-6} циклоалкенильной группой (например, циклопентен-1-илом, циклогексен-1-илом),

(f) C_{3-6} циклоалкоксигруппой (например, циклогексилокси),

(g) пиридильной группой,

(h) тиенильной группой,

(i) пиримидинильной группой,

(j) пиразолильной группой, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(k) индазолильной группой, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(l) пирролидинильной группой или

(m) дигидроиндолильной группой и

необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

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

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(3) пиразольное кольцо, дополнительно замещенное фенильной группой,

(4) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

необязательно дополнительно замещенное одной C_{1-6} алкильной группой (например, метилом),

(5) оксазольное кольцо, дополнительно замещенное фенильной группой,

(6) пирролидиновое кольцо, дополнительно замещенное фенильной группой, или

(7) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное

(a) фенильной группой или

(b) пиримидинилом.

[0139]

[Соединение E-3]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), или

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино);

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил),

(2) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, ацетил, 2-метилпропаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами,

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил, этилкарбамоил),

(4) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(5) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями,

выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(6) C_{3-6} циклоалкоксикарбонильную группу (например, циклопропоксикарбонил),

(7) феноксикарбонильную группу,

(8) оксетанилкарбонильную группу,

(9) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(10) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильная группу;

R^4 и R^5 оба представляют собой атомы водорода;

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо или

(2) пиперидиновое кольцо;

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо, дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(c) три-C_{1-6} алкилсилилоксигруппы (например, триизопропилсилилокси),

(d) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(e) феноксигруппы,

(f) бензильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(g) C_{3-6} циклоалкильной группы (например, циклобутила),

(h) C_{3-6} циклоалкоксигруппы (например, циклогексилокси),

(i) тиенильной группы,

(j) индазолильной группы, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), и

(k) пирролидинильной группы,

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное одним заместителем,

выбранным из

(a) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), и

(b) C_{2-6} алкенильной группы (например, пропен-2-ила),

(3) пиразольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой,

(4) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(5) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, или

(6) дибензофурановое кольцо.

[0140]

[Соединение Ea-3]

Приведенное выше соединение E-3, в котором

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо,

дополнительно замещенное

(a) фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

(ii) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(b) феноксигруппой,

(c) бензильной группой, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом),

(d) C_{3-6} циклоалкильной группой (например, циклобутила),

(e) C_{3-6} циклоалкоксигруппой (например, циклогексилокси),

(f) тиенильной группой,

(g) индазолильной группой, необязательно замещенной 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метилом), или

(h) пирролидинильной группой и

необязательно дополнительно замещеное одним атомом галогена (например, атомом фтора),

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(3) пиразольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой,

(4) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), или

(5) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой.

[0141]

[Соединение F-3]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), или

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино);

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) C_{1-6} алкоксикарбонильную группу (например, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил),

(2) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, 2-метилпропаноил, пивалоил), необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами,

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил),

(4) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил),

(5) C_{3-6} циклоалкилкарбонильную группу (где C_{3-6} циклоалкил в C_{3-6} циклоалкилкарбонильной группе может представлять собой кольцевую мостиковую группу, например циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, бицикло[1.1.1]пентилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

(b) C_{1-6} алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(c) гидроксильной группы,

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

(e) цианогруппы,

(6) оксетанилкарбонильную группу,

(7) азетидинилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

(8) 5-азаспиро[2.3]гексилкарбонильную группу;

R^4 и R^5 оба представляют собой атомы водорода;

кольцо A представляет собой

(1) пирролидиновое кольцо или

(2) пиперидиновое кольцо;

кольцо B представляет собой

(1) бензольное кольцо,

дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из

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

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

необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена (например, атомом фтора),

(2) пиридиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора),

(3) тиазольное кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), или

(4) пиперидиновое кольцо, дополнительно замещенное одной фенильной группой.

[0142]

[Соединение G-1]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил),

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов (например, атомом фтора), или

(3) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппу (например, диметиламино);

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой

(1) C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, 2-метилпропаноил), необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами,

(2) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу (например, диметилкарбамоил),

(3) N-C_{1-6} алкил-N-C_{1-6} алкоксикарбамоильную группу (например, N-метокси-N-метилкарбамоил) или

(4) азетидинилкарбонильную группу;

R^4 и R^5 оба представляют собой атомы водорода;

кольцо A представляет собой пирролидиновое кольцо;

кольцо B представляет собой бензольное кольцо,

дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомами фтора), и

необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена (например, атомом фтора).

[0143]

[Соединение G-2]

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил);

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкилкарбонильную группу (например, 2-метилпропаноил), необязательно замещенную 1-3 гидроксильными группами;

R^4 и R^5 оба представляют собой атомы водорода;

кольцо A представляет собой пирролидиновое кольцо;

кольцо B представляет собой бензольное кольцо,

дополнительно замещенное одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогенов (например, атомами фтора), и

необязательно дополнительно замещенное одним атомом галогена (например, атомом фтора).

[0144]

[(Соединение H]

N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид или его соль.

[0001]

[(Соединение I]

N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид или его соль.

[0002]

[(Соединение J]

N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид или его соль.

[0003]

[(Соединение K]

Соединение, выбранное из

(1) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида,

(2) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида,

(3) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида,

(4) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида,

(5) (2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамида,

(6) (2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((диметилсульфамоил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамида,

(7) (2S,3S)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметил-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксамида,

(8) (2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-3-((этилсульфонил)амино)-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамида,

(9) N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-1-фторциклопропан-1-сульфонамида,

(10) N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида,

(11) (2S,3S)-3-[(этансульфонил)амино]-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамида,

(12) (2S,3S)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамида,

(13) (2S,3S)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-N, N-диметил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамида и

(14) (2S,3S)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамида,

или его соль.

[0004]

[(Соединение L]

Соединение, выбранное из

(1) (2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамида,

(2) (2S,3S)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметил-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксамида,

(3) N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-1-фторциклопропан-1-сульфонамида,

(4) N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамида,

(5) (2S,3S)-3-[(этансульфонил)амино]-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамида и

(6) (2S,3S)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамида,

или его соль.

[0149]

Конкретные примеры соединения (I) включают соединения представленных ниже примеров 1-488.

[0150]

В качестве соли соединения, представленного формулой (I), предпочтительна его 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 кислой аминокислотой и т.п.

Предпочтительные примеры соли с неорганическим основанием включают соли щелочных металлов, такие как натриевая соль, калиевая соль и т.п., соли щелочно-

земельных металлов, такие как кальциевая соль, магниевая соль и т.п., соли алюминия, соли аммония и т.п.

Предпочтительные примеры соли с органическим основанием включают соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, этаноламином, диэтаноламином, триэтаноламином, трометамин[трис(гидроксиметил)метиламином], трет-бутиламином, циклогексиламином, бензиламином, дициклогексиламином, N, N-дибензилэтилендиамином и т.п.

Предпочтительные примеры соли с неорганической кислотой включают соли с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислота, серной кислотой, фосфорной кислотой и т.п.

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 т.п.

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

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

[0151]

Далее описывается способ получения соединения по настоящему изобретению.

[0152]

Исходное соединение и используемый реагент, а также соединение, полученное на каждой стадии в описанном далее способе получения, могут быть представлены в форме соли, и примеры такой соли включают соли, аналогичные солям соединения формулы (I), и т.п.

[0153]

Когда соединение, полученное на каждой стадии, представляет собой соединение в свободной форме, оно может подвергаться превращению в целевую соль в соответствии с известным способом. Когда соединение, полученное в каждой стадии, представляет собой соль, она может подвергаться превращению в целевую свободную форму или другую соль в соответствии с известным способом.

[0154]

Соединение, полученное на каждой стадии, может использоваться непосредственно в следующей стадии в виде реакционной смеси или в виде сырого продукта. Альтернативно, соединение, полученное на каждой стадии, может быть выделено из реакционной смеси и очищено в соответствии с известными способами, например способами разделения, такими как концентрирование, кристаллизация, перекристаллизация, перегонка, экстракция растворителем, фракционная перегонка, колоночная хроматография и т.п.

[0155]

Когда исходное соединение и реагент, используемые на каждой стадии, являются коммерчески доступными, коммерчески доступный продукт также может использоваться непосредственно.

[0156]

Хотя на каждой стадии продолжительность реакции изменяется в зависимости от используемого реагента и растворителя, обычно она составляет от 1 минуты до 48 часов, предпочтительно от 10 минут до 8 часов, если не указано иное.

[0157]

Хотя на каждой стадии температура реакции изменяется в зависимости от используемого реагента и растворителя, обычно она находится в интервале от -78°C до 300°C, предпочтительно от -78°C до 150°C, если не указано иное.

[0158]

Хотя на каждой стадии давление изменяется в зависимости от используемого реагента и растворителя, обычно оно составляет от 1 атм (101,325 кПа) до 20 атм (2026,5 кПа), предпочтительно от 1 атм (101,325 кПа) до 3 атм (303,975 кПа), если не указано иное.

[0159]

На любой стадии синтеза может использоваться реактор для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения, такой как Initiator производства Biotage и т.п. Хотя на каждой стадии температура реакции изменяется в зависимости от используемого реагента и растворителя, обычно она находится в интервале от комнатной температуры до 300°C, предпочтительно от 50°C до 250°C, если не указано иное. Хотя на каждой стадии продолжительность реакции изменяется в зависимости от используемых реагентов и растворителей, обычно она составляет от 1 минуты до 48 часов, предпочтительно от 1 минуты до 8 часов, если не указано иное.

[0160]

На любой стадии в реакции реагент используется в количестве от 0,5 эквивалента до 20 эквивалентов, предпочтительно от 0,8 эквивалента до 5 эквивалентов, относительно субстрата, если не указано иное. Когда реагент используется в качестве катализатора, он используется в количестве от 0,001 эквивалента до 1 эквивалента, предпочтительно от 0,01 эквивалента до 0,2 эквивалента, относительно субстрата. Когда реагент используется в качестве реакционного растворителя, реагент используется в количестве, в котором используется растворитель.

[0161]

Если не указано иное, реакция на любой стадии синтеза проводится без растворителя или с растворением или суспендированием исходного соединения в подходящем растворителе. Примеры растворителей включают растворители, которые описаны в примерах, и растворители, представленные ниже.

Спирты: метанол, этанол, трет-бутиловый спирт, 2-метоксиэтанол и т.п.;

простые эфиры: диэтиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и т.п.;

ароматические углеводороды: хлорбензол, толуол, ксилол и т.п.;

насыщенные углеводороды: циклогексан, гексан и т.п.;

амиды: N, N-диметилформамид, N-метилпирролидон и т.п.;

галогенированные углеводороды: дихлорметан, тетрахлорид углерода и т.п.;

нитрилы: ацетонитрил и т.п.;

сульфоксиды: диметилсульфоксид и т.п.;

ароматические органические основания: пиридин и т.п.;

ангидриды: уксусный ангидрид и т.п.;

органические кислоты: муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и т.п.;

неорганические кислоты: соляная кислота, серная кислота и т.п.;

сложные эфиры: этилацетат и т.п.;

кетоны: ацетон, метилэтилкетон и т.п.;

вода.

Представленные выше растворители могут использоваться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

[0162]

Когда в реакции на любой стадии синтеза используется основание, примеры такого основания включают основания, которые описаны в примерах, и основания, представленные ниже.

Неорганические основания: гидроксид натрия, гидроксид магния, карбонат натрия, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия и т.п.;

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 т.п.;

алкоксиды металлов: этоксид натрия, трет-бутоксид калия и т.п.;

гидриды щелочных металлов: гидрид натрия и т.п.;

амиды металлов: амид натрия, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития и т.п.;

органические соединения лития: н-бутиллитий и т.п.

[0163]

Когда в реакции на любой стадии синтеза используется кислота или кислотный катализатор, примеры такой кислоты и кислотного катализатора включают кислоты и кислотные катализаторы, которые описаны в примерах, а также кислоты и кислотные катализаторы, которые представлены ниже.

Неорганические кислоты: соляная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т.п.;

органические кислоты: уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная

кислота, п-толуолсульфоновая кислота, 10-камфорсульфоновая кислота и т.п.;

кислота Льюиса: комплекс трифторида бора и диэтилового эфира, цинк иодидом, безводный хлорид алюмини, безводный хлорид цинка, безводный хлорид железа и т.п.

[0164]

Если не указано иное, реакции на каждой стадии синтеза проводят в соответствии с известным способом, например способом, описанным 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 SYNTHESES 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 (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, и т.п., или способом, описанным в примерах.

[0165]

Реакцию введения или удаления защиты функциональной группы на любой стадии синтеза осуществляют в соответствии с известным способом, например способом, описанным 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 т.п., или способом, описанным в примерах.

Примеры защитной группы для гидроксильной группы спирта и т.п. и гидроксильной группы фенола включают защитные группы простого эфирного типа, такие как группа метоксиметилового эфира, бензилового эфира, трет-бутилдиметилсилилового эфира, тетрагидропиранилового эфира и т.п.; защитные группы сложноэфирного карбоксилатного типа, такие как группа сложного эфира уксусной кислоты и т.п.; защитные группы сложноэфирного сульфонатного типа, такие как группа сложного эфира метансульфоновой кислоты и т.п.; защитные группы сложноэфирного типа карбоновых кислот, такие как группа трет-бутилкарбоната и т.п.

Примеры защитной группы для карбонильной группы альдегида включают защитные группы ацетального типа, такие как группа диметилацеталя и т.п.; защитные группы циклического ацетального типа, такие как 1,3-диоксан и т.п.

Примеры защитной группы для карбонильной группы кетона включают защитные группы кетального типа, такие как группа диметилкеталя и т.п.; защитные группы циклического кетального типа, такие как группа 1,3-диоксана и т.п.; защитные группы оксимного типа, такие как гуппа О-метилоксима и т.п.; защитные группы гидразонового типа, такие как группа N, N-диметилгидразона и т.п.

Примеры защитной группы для карбоксильной группы включают защитную группу сложноэфирного типа, такую как группа сложного метилового эфира и т.п.; защитные группы амидного типа, такие как группа N, N-диметиламида и т.п.

Примеры защитной группы для тиола включают защитные группы простого эфирного типа, такие как группа бензилового тиоэфира и т.п.; защитные группы сложноэфирного типа, такие как группа сложного тиоацетата, тиокарбоната, тиокарбамата и т.п.

Примеры защитной группы для аминогруппы и ароматического гетероцикла, такого как имидазол, пиррол, индол и т.п., включают защитные группы карбаматного типа, такие как группа бензилкарбамата и т.п.; защитные группы амидного типа, такие как группа ацетамида и т.п.; защитные группы алкиламинного типа, такие как группа N-трифенилметиламина и т.п.; защитные группы сульфонамидного типа, такие как группа метансульфонамида и т.п.

Защитные группы могут удаляться в соответствии с известным способом, например с использованием кислоты, основания, ультрафиолетовых лучей, гидразина, фенилгидразина, N-метилдитиокарбамата натрия, фторида тетрабутиламмония, ацетата палладия, триалкилсилилгалогенида (например, триметилсилилилйодида, триметилсилилбромида) и т.п., способом восстановления и т.п.

[0166]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция восстановления, примеры восстановителей, которые могут использоваться, включают гидриды металлов, такие как алюмогидрид лития, триацетоксиборогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, гидрид диизобутилалюминия (DIBAL-H), борогидрид натрия, триацетоксиборогидрид тетраметиламмония и т.п.; бораны, такие как комплекс тетрагидрофурана и борана; никель Ренея; кобальт Ренея; водород; муравьиную кислоту; триэтилсилан и т.п. Когда восстановлению подвергается углерод-углеродная двойная или тройная связь, может применяться способ с использованием катализатора, такого как палладий на угле, катализатор Линдлара и т.п.

[0167]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция окисления, примеры окислителя, который может использоваться, включают пероксиды, такие как м-хлорпербензойная кислота (m-chloroperbenzoic acid - mCPBA), пероксид водорода, трет-бутилгидропероксид и т.п.; перхлораты, такие как перхлорат тетрабутиламмония и т.п.; хлораты, такие как хлорат натрия и т.п.; хлориты, такие как хлорит натрия и т.п.; периодаты, такие как периодат натрия и т.п.; гипервалентные реагенты йода, такие как йодозилбензол и т.п.; реагенты, содержащие марганец, такие как диоксид марганца, перманганат калия и т.п.; соединения свинца, такие как тетраацетат свинца и т.п.; реагенты, содержащий хром, такие как хлорхромат пиридиния (pyridinium chlorochromate - PCC), дихромат пиридиния (pyridinium dichromate - PDC), реагент Джонса и т.п.; галогенсодержащие соединения, такие как N-бромсукцинимид (N-bromosuccinimide - NBS) и т.п.; кислород; озон; комплекс триоксида серы и пиридиана; тетраоксид осмия; диоксид селена; 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone - DDQ) и т.п.

[0168]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция радикальной реакции, примеры радикального инициатора, который может использоваться, включают азосоединение, такое как азобисизобутиронитрил (azobisisobutyronitrile - AIBN) и т.п.; водорастворимые радикальные инициаторы, такие как 4,4'-азобис-4-цианопентановая кислота (4,4'-azobis-4-cyanopentanoic acid - ACPA) и т.п.; триэтилбор в присутствии воздуха или кислорода; пероксид бензоила и т.п. Примеры радикального реагента, который может использоваться, включают трибутилстаннан, трис(триметилсилил)силан, 1,1,2,2-тетрафенилдисилан, дифенилсилан, йодид самария т.п.

[0169]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция Виттига, примеры реагента Виттига, который может использоваться, включают алкилиденфосфораны и т.п. Алкилиденфосфораны могут быть получены в соответствии с известным способом, например взаимодействием соли фосфония с сильным основанием.

[0170]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция Хорнера-Эммонса, примеры реагентов, которые могут использоваться, включают фосфоноацетаты, такие как метилдиметилфосфоноацетат, этилдиэтилфосфоноацетат и т.п.; и основания, такие как гидриды щелочных металлов, органические соединения лития и т.п.

[0171]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция Фриделя-Крафтса, в качестве реагента используется комбинация кислоты Льюиса и хлорангидрида кислоты или комбинация кислоты Льюиса и алкилирующего агента (например, алкилгалогенида, спирта, олефина и т.д.). В качестве альтернативы, вместо кислоты Льюиса может использоваться органическая кислота или неорганическая кислота, а вместо хлорангидрида кислоты может использоваться ангидрид, такой как уксусный ангидрид и т.п.

[0172]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция ароматического нуклеофильного замещения, в качестве реагентов используются нуклеофил (например, амин, имидазол и т.д.) и основание (например, органическое основание и т.д.).

[0173]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция нуклеофильного присоединения с использованием карбоаниона, реакция нуклеофильного 1,4-присоединения (реакция присоединения Михаэля) с использованием карбоаниона или реакция нуклеофильного замещения с использованием карбоаниона, примеры основания, используемого для получения карбоаниона, включают органические соединения лития, алкоксиды металлов, неорганические основания, органические основания и т.п.

[0174]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция Гриньяра, примеры реактива

Гриньяра, который может использоваться, включает галогениды арилмагния, такие как бромид фенилмагния и т.п.; и галогениды алкилмагния, такие как метилмагнийбромид и т.п. Реактив Гриньяра может быть получен в соответствии с известным способом, например взаимодействием алкилгалогенида или арилгалогенида с металлическим магнием в эфире или тетрагидрофуране в качестве растворителя.

[0175]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция конденсации Кневенагеля, в качестве реагентов используются соединение, содержащее активированную метиленовую группу с двумя электроноакцепторными группами (например, малоновая кислота, диэтиловый эфир малоновой кислоты, малононитрил и т.д.), и основание (например, органическое основание, алкоксид металла, неорганическое основание).

[0176]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция Вильсмайера-Хаака, в качестве реагентов используются фосфорилхлорид и производное амида (например, N, N-диметилформамид и т.д.).

[0177]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция азидирования спирта, алкилгалогенида или сульфоната, примеры реагента азидирования, который может использоваться, включают дифенилфосфорилазид (diphenylphosphorylazide - DPPA), триметилсилилазид, азид натрия и т.п. Например, для реакции азидировани спирта может применяться способ с использованием дифенилфосфорилазида и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBUУ) и способ с использованием триметилсилилазида и кислоты Льюиса и т.п.

[0178]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция восстановительного аминирования, примеры восстановителя, который может использоваться, включают триацетоксибороидрид натрия, цианобороидрид натрия, водород, муравьиную кислоту и т.п. Когда субстрат представляет собой соединение амина, примеры карбонильного соединения, которое будет использоваться, включают параформальдегид, альдегиды, такие как ацетальдегид и т.п., и кетоны, такие как циклогексанон и т.п. Когда субстрат представляет собой карбонильное соединение, примеры амина, который будет использоваться, включают аммиак, первичные амины, такие как метиламин и т.п.; вторичные амины, такие как диметиламин и т.п.

[0179]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция Митсунобу, в качестве реагента используются азодикарбоксилат (например, диэтилазодикарбоксилат (DEAD), диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) и т.д.) и трифенилфосфин.

[0180]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция этерификации, реакция амидирования или реакция получения мочевины, примеры реагента, который может

использоваться, включают ацилгалогениды, такие как хлорангидриды кислот, бромангидриды кислот и т.п.; активированные карбоновые кислоты, такие как ангидриды кислот, активированные сложные эфиры, сульфаты и т.п. Примеры активирующего агента карбоновой кислоты включают карбодиимидные конденсирующие реагенты, такие как гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSCD) и т.п.; триазиновые конденсирующие реагенты, такие как н-гидрат хлорида 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMT-MM) и т.п.; карбонатные конденсирующие реагенты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (CDI), и т.п.; дифенилфосфорилазид (DPPA); соль бензотриазол-1-илокси-тривдиметиламинофосфония (BOP реагент); йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реагент Мукайяма); хлористый тионил; низшие алкилгалогенформиаты, такие как этилхлорформиат и т.п.; гексафторфосфорат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (HATU); серную кислоту; их комбинации и т.п. Когда используют карбодиимидный конденсирующий агент, к реакционной системе может добавляться 1-гидроксибензотриазол (HOBt), N-гидроксисукцинимид (HOSu), диметиламинопиридин (DMAP) и т.п.

[0181]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция сочетания, примеры металлического катализатора, который может использоваться, включают соединения палладия, такие как ацетат палладия (II), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II), дихлорбис(триэтилфосфин)палладий(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и т.п.; соединения никеля, такие как тетракис(трифенилфосфин)никель(0) и т.п.; соединения родия, такие как хлорид трис(трифенилфосфин)родия(III) и т.п.; соединения кобальта; соединения меди, такие как оксид меди, йодид меди(I) и т.п.; соединения платины и т.п. Кроме того, в реакционную систему может добавляться основание, и его примеры включают неорганические основания и т.п.

[0182]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция тиокарбонилирования, в качестве тиокарбонилирующего реагента обычно используется пентасульфид фосфора. Альтернативно, вместо пентасульфида фосфора может использоваться реагент, содержащий структуру 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида (например, 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (реагент Лавессона) и т.д.).

[0183]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция Воля-Циглера, примеры галогенирующего агента, который может использоваться, включают N-йодсукцинимид, N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), бром, сульфурилхлорид и т.п. Кроме того, реакция может быть ускорена посредством воздействия на реакционную систему радикального инициатора, такого как тепло, свет, пероксид бензоила, азобисизобутиронитрил и т.п.

[0184]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция галогенирования гидроксильной группы, примеры галогенирующего агента, который может использоваться, включают галогенводородные кислоты и галогенангидриды неорганических кислот, в частности для хлорирования - соляную кислоту, тионилхлорид, оксихлорид фосфора и т.п., для бромирования - 48% бромистоводородную кислоту и т.п. Кроме того, может использоваться способ получения алкилгалогенида взаимодействием спирта с трифенилфосфином и четыреххлористым углеродом или четырехбромистым углеродом или т.п. В качестве альтернативы может использоваться способ получения алкилгалогенида в две стадии, включающий превращение спирта в соответствующий сульфонат и затем взаимодействие сульфоната с бромидом лития, хлоридом лития или йодидом натрия.

[0185]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция Арбузова, примеры реагентов, которые могут использоваться, включают алкилгалогениды, такие как этилбромацетат и т.п.; и фосфиты, такие как триэтилфосфит, три(изопропил)фосфит и т.п.

[0186]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция сульфонатной этерификации, примеры сульфонирующего агента, который может использоваться, включают метансульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид, метансульфоновый ангидрид, п-толуолсульфоновый ангидрид и т.п.

[0187]

Когда на любой стадии синтеза проводится реакция гидролиза, в качестве реагента используется кислота или основание. В реакции кислотного гидролиза сложного трет-бутилового эфира для восстановительного захвата трет-бутилового катиона, который является побочным продуктом, может добавляться муравьиная кислота, триэтилсилан и т.п.

[0188]

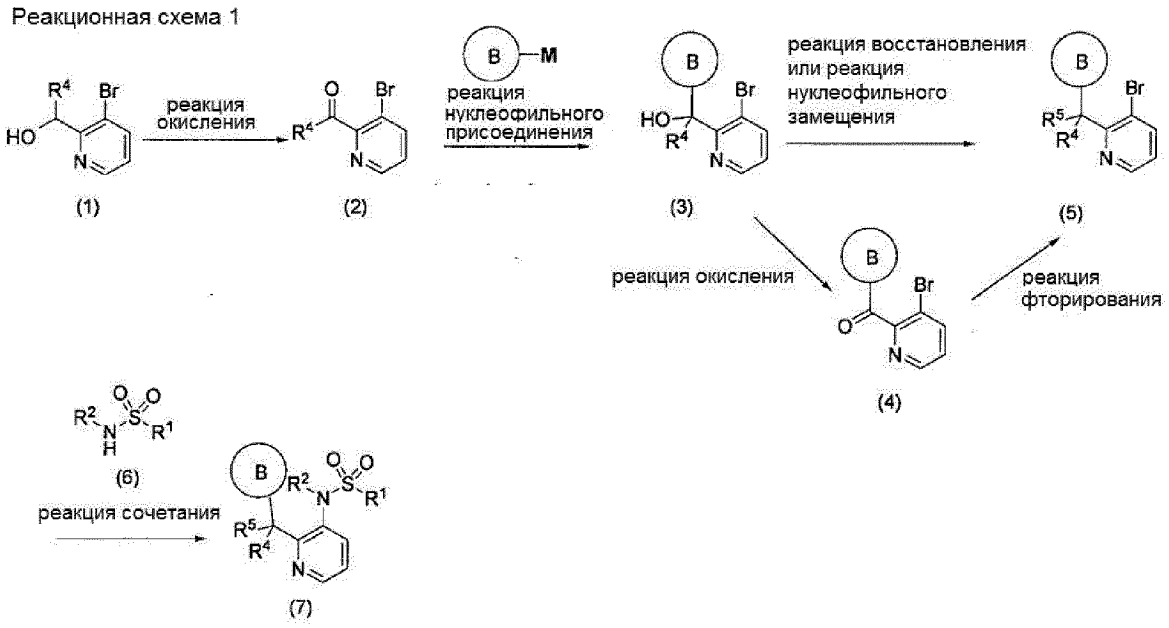
Когда на любой стадии синтеза проводится реакция дегидратации, примеры дегидратирующего агента, который может использоваться, включают серную кислоту, пентаоксид дифосфора, оксихлорид фосфора, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, оксид алюминия, полифосфорную кислоту и т.п.

[0189]

Соединение (7), используемое в представленной ниже реакционной схеме 3, может быть получено из соединения (1) в соответствии со способом, показанным на представленной ниже реакционной схеме 1. В настоящем описании, когда используется символ «M», он означает галогенид магния или щелочной металл, такой как литий и т.п., а другие символы имеют значения, указанные выше.

[0190]

Реакционная схема 1



[0191]

Соединение (1) может быть коммерчески доступным или может быть получено в соответствии с известным способом или аналогично.

[0192]

Соединение (3) может быть получено взаимодействием соединения (2) с металлоорганическим реагентом в соответствии с реакцией нуклеофильного присоединения. Примеры металлоорганического реагента, который может использоваться, включают органические галогениды магния, органические соединения лития и т.п. Металлоорганический реагент может быть получен в соответствии с известным способом.

[0193]

Соединение (4) может быть получено, например, окислением соединения (3), где R^4 представляет собой атом водорода.

[0194]

Соединение (5), где R^5 представляет собой атом водорода, может быть получено, например, восстановлением соединения (3).

[0195]

Соединение (5), где R^5 представляет собой C_{1-6} алкоксигруппу, может быть получено, например, реакцией нуклеофильного замещения соединения (3) электрофилом в присутствии основания. Примеры электрофила, который может использоваться, включают алкилгалогениды и т.п. Примеры основания, которое может использоваться, включают гидриды щелочных металлов и т.п.

[0196]

Соединение (5), где R^4 и R^5 оба представляют собой атомы фтора, могут быть получены, например, фторированием соединения (4). Примеры реагентов, которые могут использоваться, включают фторирующие агенты, такие как трифторид диэтиламиносеры

(DAST), трифторид бис(2-метоксиэтил аминосеры (BAST), 1,1,2,2-тетрафторэтил-N, N-диметиламин (TFEDMA) и т.п.

[0197]

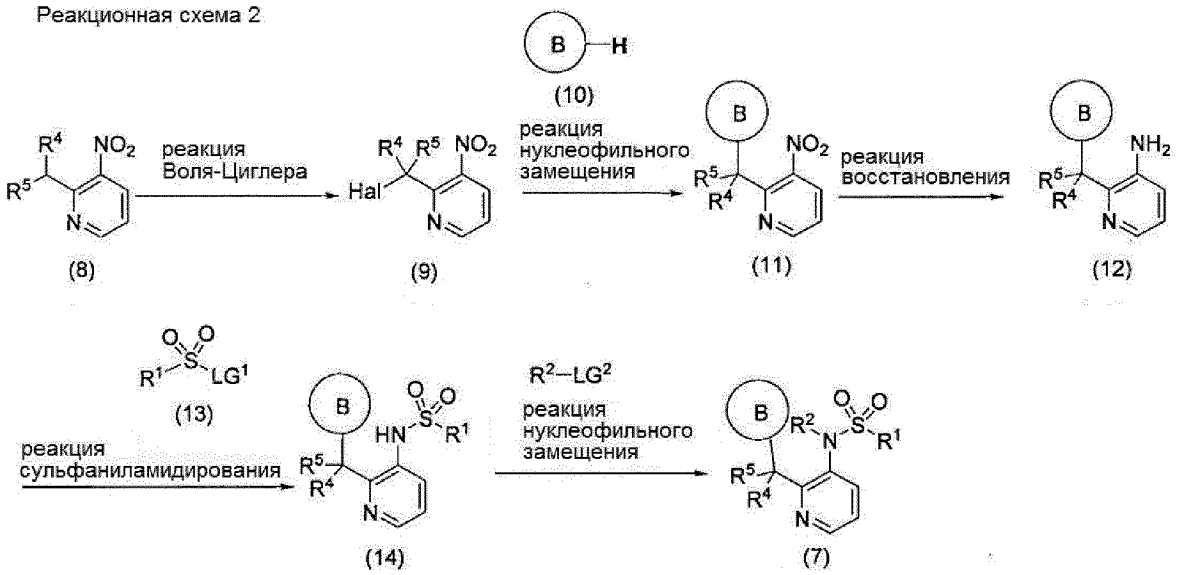
Соединение (7) может быть получено реакцией сочетания соединения (5) и соединения (6). Соединение (6) может быть коммерчески доступным или может быть получено в соответствии с известным способом или аналогично.

[0198]

Соединение (7) также может быть получено из соединения (8) в соответствии со способом, показанным на представленной ниже реакционной схеме 2. Символ “Hal”, когда используется в настоящем описании, означает атом галогена, символы “LG^1” и “LG^2” независимо означают удаляемую группу, а другие символы принимают значения, определенные выше.

[0199]

Реакционная схема 2



[0200]

Примеры «удаляемой группы», представленной LG^1 или LG^2, включают атомы галогенов, необязательно галогенированные C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппы (например, метансульфонилокси, этансульфонилокси, трифторметансульфонилокси), C_{6-14} арилсульфонилоксигруппы, необязательно замещенные C_{1-6} алкилом (например, бензолсульфонилокси, толуолсульфонилокси) и т.п.

[0201]

Соединение (8) может быть коммерчески доступным или может быть получено в соответствии с известным способом или аналогично.

[0202]

Соединение (11) может быть получено взаимодействием соединения (9) с соединением (10) в соответствии с реакцией нуклеофильного замещения. Примеры соединения (10), которое может использоваться, включают циклические амины (например, пирролидин, пиперидин), пиразол и т.п. Кроме того, в реакционную систему

может быть добавлено основание. Примеры оснований включают неорганические основания, органические основания, гидриды щелочных металлов и т.п.

[0203]

Соединение (14) может быть получено взаимодействием соединения (12) с соединением (13) в соответствии с реакцией сульфаниламидирования в присутствие основания. Примеры основания, которое может использоваться, включают органические основания и т.п. Соединение (13) может быть коммерчески доступным или может быть получено в соответствии с известным способом.

[0204]

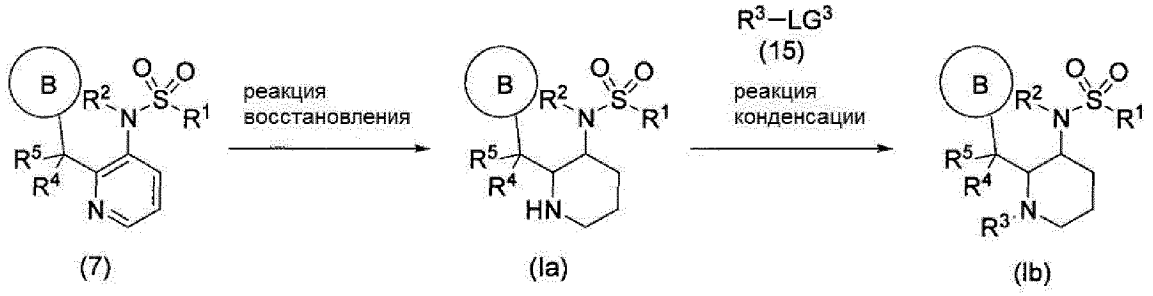
Соединение (7) может быть получено взаимодействием соединения (14) в соотвествии с реакцией нуклеофильного замещения с электрофилом в присутствии основания. Примеры электрофила, который может использоваться, включают алкилгалогениды и т.п. Примеры основания, которое может использоваться, включают гидриды щелочных металлов и т.п.

[0205]

Соединение (Ia) и соединение (Ib), которые представляют собой соединение (I), где кольцо A представляет собой пиперидиновое кольцо, могут быть получены из соединения (7) в соответствии со способом, показанным на приведенной далее реакционной схеме 3. Символ “LG^3”, когда используется в настоящем описании, означает удаляемую группу, а другие символы принимают значения, определенные выше.

[0206]

Реакционная схема 3



[0207]

Примеры «удаляемой группы», представленной как LG^3, включают группы, которые приведены в качестве примеров «удаляемой группы», представленной как LG^1 или LG^2.

[0208]

Соединение (Ia) может быть получено реакцией восстановления соединения (7). Примеры восстановителя, который может использоваться, включают катализаторы, такие как палладий на угле, родий, платина на угле и т.п.

[0209]

Соединение (Ib) может быть получено реакцией конценсации соединения (Ia) и соединения (15). Примеры соединения (15), которое может использоваться, включают

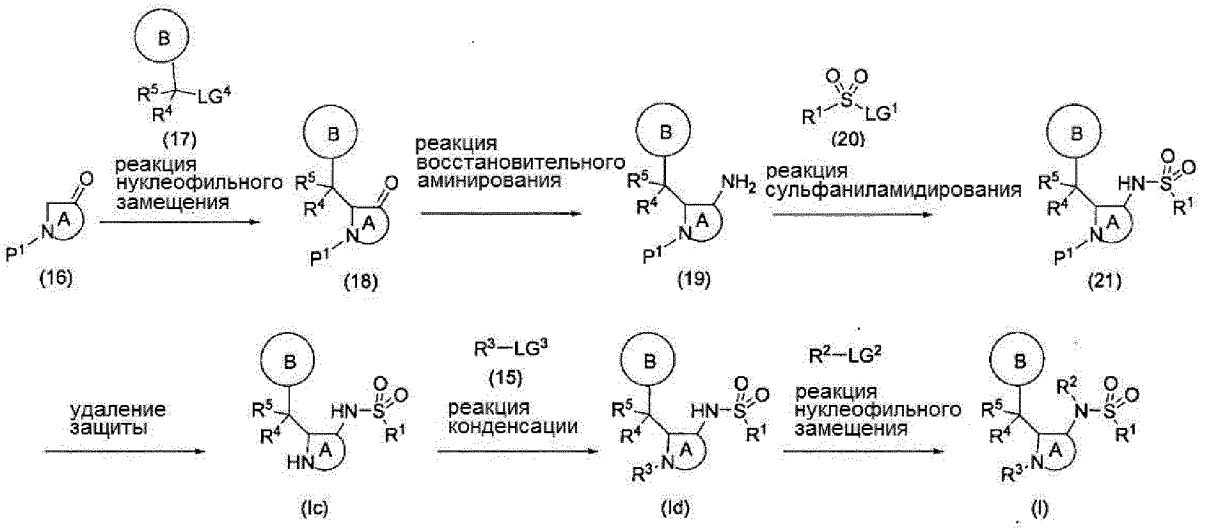
ацилгалогениды, такие как хлорангидриды кислот, бромангидриды кислот, алкилхлорформиаты, карбамоилхлориды и т.п.; активированные карбоновые кислоты, такие как ангидриды кислот, активированные сложные эфиры, сульфатные сложные эфиры и т.п. Примеры активирующего агента для карбоновой кислоты включают карбодиимидные конденсирующие агенты, такие как гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSCD) и т.п.; триазиновые конденсирующие агенты, такие как н-гидрат хлорида 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMT-MM) и т.п.; агенты конденсации сложных карбонатных эфиров, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (CDI) и т.п.; дифенилфосфорилазид (DPPA); соль бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфония (BOP реагент); йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реагент Мукайяма); тионилхлорид; низшие алкилгалогенформиаты, такие как этилхлорформиат и т.п.; гексафторфосфорат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония (HATU); серная кислота; их комбинации и т.п. Кроме того, в реакционную систему может добавляться основание. Примеры оснований включают неорганические основания, органические основания и т.п. Когда используется карбодиимидный конденсирующий агент, в реакционную систему также могут добавляться такие добавки, как 1-гидроксибензотриазол (HOBt), N-гидроксисукцинимид (HOSu), диметиламинопиридин (DMAP) и т.п.

[0210]

Соединение (Ic) и соединение (Id), которые представляют собой соединение (I), где R^2 представляет собой атом водорода, и соединение (I) могут быть получены из соединения (16) в соответствии со способом, представленным на реакционной схеме 4. Символ "P^1", когда используется в настоящем описании, представляет собой защитную группу, LG^4 представляет собой удаляемую группу, а другие символы принимают значения, определенные выше.

[0211]

Реакционная схема 4



[0212]

Примеры «защитной группы», представленной P^1, включают группы, приведенные в качестве примеров вышеупомянутой «защитной группы для аминогруппы и ароматического гетероцикла, такого как имидазол, пиррол, индол и т.п.».

Примеры «удаляемой группы», представленной как LG^4, включают группы, приведенные в качестве примеров «удаляемой группы», представленной как LG^1 или LG^2.

[0213]

Соединение (16) и соединение (17) могут быть коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии с известным способом или аналогично.

[0214]

Соединение (18) может быть получено взаимодействием соединения (16) с соединением (17) в соответствии с реакцией нуклеофильного замещения в присутствии основания. Примеры основания, которое может использоваться, включают гидриды щелочных металлов, органические соединения лития и т.п. Альтернативно, соединение (18) также может быть получено двухстадийной реакцией, т.е. превращением соединения (16) в соответствующий енамин с последующим взаимодействием енамина с соединением (17).

Примеры амина, который может использоваться для получения енамина, включают пирролидин, морфолин, N, N-диметилгидразин и т.п. В реакционную систему енамина и соединения (17) может добавляться основание. Примеры основания включают гидриды щелочных металлов, органические соединения лития и т.п. Кроме того, для ускорения реакции в реакционную систему может добавляться катализатор. Примеры катализатора, который может использоваться, включают йодид тетрабутиламмония и т.п.

[0215]

Соединение (19) может быть получено реакцией восстановительного аминирования соединения (18). Примеры восстановителя, который может использоваться, включают триацетоксиборогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, водород, муравьиную кислоту и т.п. Примеры амина, который может использоваться, включают аммиак и т.п. Кроме того, в реакционную систему может добавляться металлический катализатор. Примеры катализатора, который может использоваться, включают иридиевые катализаторы и т.п. Альтернативно, соединение (19) также может быть получено двухстадийной реакцией, то есть превращением соединения (18) в соответствующий оксим с последующим восстановлением оксима в соответствии с реакцией восстановления. Примеры аминов, которые могут использоваться для получения оксима, включают гидроксиламин, O-метилгидроксиламин и т.п. Примеры восстановителя, который может использоваться, включают бораны, такие как комплекс борана и тетрагидрофурана и т.п., борогидрид натрия и т.п. Кроме того, в реакционную систему может добавляться металлический катализатор. Примеры катализатора, который может использоваться, включают триоксид молибдена и т.п.

[0216]

Соединение (21) может быть получено взаимодействием соединения (19) с

соединением (20) в соответствии с реакцией сульфанилмидирования в присутствии основания. Примеры основания, которое может использоваться, включают органические основания и т.п. Соединение (20) может быть коммерчески доступным или может быть получено известным способом.

[0217]

Соединение (Id) может быть получено взаимодействием соединения (Ic) и соединения (15) в соответствии с реакцией конденсации. Примеры соединения (15), которое может использоваться, включают ацилгалогениды, такие как хлорангидриды кислот, бромангидриды кислот, алкилхлорформиаты, карбамоилхлориды и т.п.; активированные карбоновые кислоты, такие как ангидриды кислот, активированные сложные эфиры, сложные сульфатные эфиры и т.п. Примеры активирующего агента карбоновой кислоты включают карбодиимидные конденсирующие агенты, такие как гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSCD) и т.п.; триазиновые конденсирующие агенты, такие как н-гидрат хлорида 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMT-MM) и т.п.; агенты конденсации сложных карбонатных эфиров, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (CDI) и т.п.; дифенилфосфорилазид (DPPA); соль бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфония (BOP реагент); йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реагент Мукайяма); тионилхлорид; низшие алкилгалогенформиаты, такие как этилхлорформиат и т.п.; гексафторфосфорат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония (HATU); серную кислоту; их комбинации и т.п. Кроме того, в реакционную систему может добавляться основание. Примеры основания включают неорганические основания, органические основания и т.п. Когда используется карбодиимидный конденсирующий агент, в реакционную систему могут также вводиться такие добавки, как 1-гидроксибензотриазол (HOBt), N-гидроксисукцинимид (HOSu), диметиламинопиридин (DMAP) и т.п.

[0218]

Соединение (I) может быть получено из соединения (Id) реакцией нуклеофильного замещения с электрофилом в присутствии основания. Примеры электрофила, который может использоваться, включают алкилгалогенид и т.п. Примеры основания, которое может использоваться, включают гидриды щелочных металлов и т.п.

[0219]

В полученном таким образом соединении (I) внутримолекулярная функциональная группа также может подвергаться превращению в целевую функциональную группу с помощью известных комбинаций химических реакций. Примеры химической реакции включают реакцию окисления, реакцию восстановления, реакцию алкилирования, реакцию ацилирования, реакцию образования мочевины, реакцию гидролиза, реакцию аминирования, реакцию этерификации, реакцию арильного сочетания, реакции удаления защиты и т.п.

[0220]

В представленном выше способе получения, когда исходное соединение содержит

аминогруппу, карбоксильную группу, гидроксильную группу, карбонильную группу или меркаптогруппу в качестве заместителя, в эти группы может вводиться защитная группа, обычно используемая в химии пептидов, и при необходимости целевое соединение может быть получено удалением защитной группы после реакции.

[0221]

Соединение (I), полученное с помощью представленного выше способа получения, может быть выделено и очищено известными способами, например экстракцией растворителями, жидкостным превращением, фазовым переходом, кристаллизацией, перекристаллизацией, хроматографией и т.п.

Когда соединение (I) имеет оптический изомер, стереоизомер, региоизомер и ротамер, эти соединения также включены в определение соединения (I), и каждый из них может быть получен в виде единственного продукта известным методом синтеза или известным методом разделения. Например, когда соединение (I) существует в форме оптического изомера, выделенный оптический изомер также является соединением (I).

Оптический изомер согласно настоящему изобретению может быть получен известным способом.

Соединение (I) может быть кристаллическим.

Кристаллическое соединение (I) (здесь и далее иногда сокращенно называется кристаллом по настоящему изобретению) может быть получено кристаллизацией соединения (I) с использованием метода кристаллизации, который известен как таковой.

[0222]

В настоящем описании термин «температура плавления» означает температуру плавления, измеренную, например, с помощью аппарата для измерения температуры микроплавления (Yanako, МП-500D или Buchi, B-545), аппарата ДСК (дифференциальной сканирующей калориметрии) (METTLER TOLEDO, DSC1) и т.п.

Обычно температура плавления может в некотоых случаях изменяться в зависимости от измерительного устройства, состояния, при котором проводится измерение, и т.п. Кристалл в настоящем описании, может представлять собой кристалл с температурой плавления, которая отличается от значений, описанных в настоящем описании при условии, что разница находится в пределах интервала общих ошибок.

Кристалл по настоящему изобретению является превосходным по физико-химическим свойствам (например, по температуре плавления, растворимости, стабильности) и биологическим свойствам (например, по фармакокинетике (всасываемости, распределению, метаболизму, экскреции), проявлению эффективности) и является чрезвычайно полезным в качестве лекарственного средства,

[0223]

Соединение (I) может использоваться в качестве пролекарства. Термин «пролекарство соединения (I)» означает соединение, которое превращается в соединение (I) по настоящему изобретению при взаимодействии с ферментом, желудочной кислотой и т.д. в физиологических условиях живого организма, то есть соединение, которое

превращается в соединение (I) по настоящему изобретению в результате окисления, восстановления, гидролиза и т.д. под действием фермента; соединение, которое превращается в соединение (I) по настоящему изобретению в результате гидролиза и т.д. под действием желудочной кислоты и т.д.

Пролекарство соединения (I) может представлять собой

соединение, полученное ацилированием, алкилированием или фосфорилированием аминогруппы в соединении (I) (например, соединение, полученное ейкозанилированием, аланилированием, пентиламинокарбонилированием, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метоксикарбонилированием, тетрагидрофуранилированием, пирролидилметилированием, пивалоилоксиметилированием, трет-бутилированием и т.п. аминогруппы в соединении (I));

соединение, полученное ацилированием, алкилированием, фосфорилированием или борированием гидроксильной группы в соединении (I) (например, соединение, полученное ацетилированием, пальмитоилированием, пропаноилированием, пивалоилированием, сукцинилированиеем, фумарилированием, аланилированием, диметиламинометилкарбонилированием и т.д. гидроксильной группы в соединении (I));

соединение, полученное этерификацией или амидированием карбоксильной группы в соединении (I) (например, соединение, полученное этилэтерификацией, фенилэтерификацией, карбоксиметилэтерификацией, диметиламинометилэтерификацией, пивалоилоксиметилэтерификацией, этоксикарбонилоксиэтилэтерификацией, фталидилэтерификацей, (5-метил-2-оксо-3-диоксолен-4-ил)метилэтерификацией, циклогексилоксикарбонилэтилэтерификацией, метиламидированием и т.д. карбоксильной группы в соединении (I)) и т.п. Любое из этих соединений может быть получено из соединения (I) в соответствии с известным способом.

[0224]

Пролекарство соединения (I) также может представлять собой соединение, которое превращается в соединение (I) в физиологических условиях, таких как условия, описанные 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 могут быть упомянуты соли, приведенные в качестве примеров солей соединения, представленного формулой (I).

Соединение (I) может быть помечено изотопом (например, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{1}F, ^{35}S, 125I) и т.п.

Соединение (I), меченное или замещенное изотопом, может использоваться, например, в качестве индикатора в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (ПЭТ визуализация) и может применяться в области медицинской диагностики и т.п.

Кроме того, соединение (I) может представлять собой гидрат или не быть гидратом или не быть сольватом (например, представлять собой ангидрид), или представлять собой сольват (например, гидрат).

Соединение (I) также включает коверсионную форму дейтерия, в которой ^{1}H превращается в $^{2}H(D)$.

Кроме того, соединение (I) может представлять собой фармацевтически приемлемый сокристалл или сокристаллическую соль. Термин «сокристалл» или «сокристаллическая соль» означает кристаллическое вещество, которое состоит из двух или более твердых при комнатной температуре веществ, физические свойства которых (например, структура, температура плавления, теплота плавления, гигроскопичность, растворимость и стабильность) различаются. Сокристалл и сокристаллическая соль могут быть получены с помощью метода сокристаллизации, который известен как таковой.

[0225]

Соединение (I) или его пролекарство (здесь и далее для простоты сокращенно называемые соединением по настоящему изобретению) может вводиться млекопитающим (например, человеку, мыши, крысе, кролику, собаке, кошке, корове, лошади, свинье, обезьяне) само по себе или в форме фармацевтической композиция (также называемой лекарственным препаратом) при смешивании с фармакологически приемлемым носителем и т.д. в качестве средства для профилактики или лечения различных заболеваний, указанных ниже.

В качестве фармакологически приемлемых носителей могут использоваться различные органические или неорганические материалы носителей, обычно используемые в качестве материалов для получения препаратов. Они вводятся в качестве эксципиента, смазывающего вещества, связующего вещества и дезинтегрирующей добавки для твердых препаратов; или в качестве растворителя, солюбилизирующего агента, суспендирующего вещества, изотонической добавки, буфера и смягчающего средства для жидких препаратов; и т.п.; и при необходимости в препарат могут добавлять такие добавки, как консервант, антиоксидант, краситель, подсластитель и т.п.

[0226]

Предпочтительные примеры эксципиента включают лактозу, сахарозу, D-маннит, D-сорбит, крахмал, желатинированный крахмал, декстрин, кристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гуммиарабик, пуллулан, легкую безводная кремниевую кислоту, синтетический силикат алюминия и алюмометасиликат магния.

Предпочтительные примеры смазывающих веществ включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк и коллоидный диоксид кремния.

Предпочтительные примеры связующего вещества включают желатинированный крахмал, сахарозу, желатин, гуммиарабик, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, кристаллическую целлюлозу, сахарозу, D-маннит, трегалозу, декстрин, пуллулан, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон.

Предпочтительные примеры дезинтегрирующего вещества включают лактозу, сахарозу, крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы,

кроскармеллозу натрия, карбоксиметилкрахмал натрия, легкую безводную кремниевую кислоту и низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу.

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

Предпочтительные примеры солюбилизирующих добавок включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, трегалозу, бензилбензоат, этанол, трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия и ацетат натрия.

Предпочтительные примеры суспендирующих агентов включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионат, лецитин, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, глицеринмоностеарат и т.п.; гидрофильные полимеры, такие как поли(виниловый спирт), поливинилпирролидон, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и т.п., полисорбаты; и полиоксиэтиленгидрогенизированное касторовое масло.

Предпочтительные примеры изотонической добавки включают хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит и глюкозу.

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

Предпочтительные примеры смягчающего средства включают бензиловый спирт.

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

Предпочтительные примеры антиоксидантов включают сульфитные соли и аскорбатные соли.

Предпочтительные примеры красителя включают водные пищевые анилиновые красители (например, такие пищевые красители, как красный пищевой краситель №№ 2 и 3, желтый пищевой краситель №№ 4 и 5, голубой пищевой краситель №№ 1 и 2 и т.п. пищевые красители), нерастворимые в воде протравные лакообразующие красители (например, алюминиевая соль указанного выше водного пищевого анилинового красителя), натуральные красители (например, β-каротин, хлорофилл, красный оксид железа) и т.п.

Предпочтительные примеры подсластителя включают сахарин натрия, глицирризинат калия двойной, аспартам и стевию.

[0227]

Примеры лекарственной формы вышеупомянутой фармацевтической композиции включают препараты для перорального введения, такие как таблетки (включая таблетки с сахарным покрытием, таблетки, покрытые оболочкой, сублингвальные таблетки, таблетки

для рассасывания, таблетки для растворения в щечном кармане), капсулы (включая мягкие капсулы, микрокапсулы), пилюли, гранулы, порошки, пастилки, сиропы, жидккости, эмульсии, суспензии, аэрозоли, пленки (например, пленки для рассасывания, адгезивные пленки для слизистой оболочки полости рта) и т.п.; и препараты для парентерального введения, такого как инъекции (например, подкожная инъекция, внутривенная инъекция, внутримышечная инъекция, внутрибрюшинная инъекция, капельной инфузия), препараты для местного применения (например, трансдермальный препарат абсорбционного типа, мазь, лосьон, адгезивный препарат), суппозитории (например, ректальные суппозитории, вагинальные суппозитории), гранулы, интраназальные препараты, легочные препараты (лекарственная форма для ингаляции), глазные капли и т.п. Соединение и лекарственный препарат по настоящему изобретению может соответственно безопасно вводиться перорально или парентерально (например, ректально, внутривенно, внутриартериально, внутримышечно, подкожно, внутриорганно, назально, внутрикожно, инстилляцией, интрацеребрально, интравагинально, внутрибрюшинно, внутриопухолевым введением, введением вблизи опухоли и введением в рану).

Эти препараты могут представлять собой препараты с контролируемым высвобождением действующего вещества (например, микрокапсулы с замедленным высвобождением действующего вещества), такие как препараты с немедленным высвобождением, препараты с постепенным высвобождением действующего вещества и т.п.

[0228]

Фармацевтическая композиция может быть получена в соответствии со способом, обычно используемым в области производства фармацевтических препаратов, например способом, описанным в Japanese Pharmacopoeia и т.п.

Хотя содержание соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции по настоящему изобретению изменяется в зависимости от лекарственной формы, дозы соединения по настоящему изобретению и т.п., оно составляет, например, примерно от 0,1 до 100% по массе.

При получении препарата для перорального введения на препарат может наноситься покрытие, когда это необходимо для маскировки вкуса, энтеральной растворимости или для устойчивости.

[0229]

Примеры основания покрытия, используемого для нанесения покрытия, включают основание сахарного покрытия, водорастворимое основание пленочного покрытия, основание для энтеросолюбильного пленочного покрытия и основание для покрытия с постепенным высвобождением действующего вещества.

В качестве основы сахарного покрытия используется сахароза и дополнительно в комбинации может использоваться один или несколько видов талька, а также осажденный карбонат кальция, желатин, гуммиарабик, пуллулан, карнаубский воск и т.п.

Примеры основы водорастворимого пленочного покрытия включают целлюлозные полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, метилгидроксиэтилцеллюлоза и т.п.; синтетические полимеры, такие как сополимер Е поливинилацеталя, диэтиламиноацетата и аминоалкилметакрилата Е [Eudragit E (торговое название)], поливинилпирролидон и т.п.; и полисахариды, такие как пуллулан и т.п.

Примеры основы для энтеросолюбильного пленочного покрытия включают целлюлозные полимеры, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза, ацетат-фталат целлюлозы и т.п.; 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 т.п.; а также природные вещества, такие как шеллак и т.п.

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

Два или более видов указанных выше основ покрытий могут использоваться в смеси в подходящем соотношении. Кроме того, в процессе нанесения покрытия могут использоваться, например, легкие экранирующие добавки, такие как оксид титана, красный оксид железа и т.п.

[0230]

Поскольку соединение по настоящему изобретению проявляет низкую токсичность (например, низкую острую токсичность, низкую хроническую токсичность, низкую генетическую токсичность, низкую репродуктивную токсичность, низкую кардиотоксичность, низкую канцерогенность) и более слабые побочные эффекты, оно может использоваться в качестве профилактического или терапевтического средства или для диагностики различных заболеваний у млекопитающих (например, у человека, крупного рогатого скота, лошади, собаки, кошки, обезьяны, мыши, крысы).

[0231]

Соединение по настоящему изобретению обладает превосходной активностью агониста рецептора орексина 2 типа и может лечить различные неврологические и психиатрические заболевания, связанные с рецептором орексина 2 типа, или предотвращать эти заболевания или снижать их риск. Соединение по настоящему изобретению может применяться в качестве средства для профилактики или лечения различных заболеваний, таких как нарколепсия, идиопатическая гиперсомния, гиперсомния, синдром апноэ во сне, синдром нарколепсии, сопровождающийся симптомами, подобными симптомам нарколепсии, синдром гиперсомнии, сопровождающийся избыточной дневной сонливостью (например, синдром Клейне-

Левина, большой депрессивный эпизод с гиперсомнией, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, прогрессирующий супрануклеарный паралич, синдром Прадера-Вилли, синдром Мебиуса, синдром гиповентиляции, болезнь Ниманна-Пика типа С, ушиб головного мозга, церебральный инфаркт, опухоль головного мозга, мышечная дистрофия, рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре, энцефалит Расмуссена, энцефалит Вернике, лимбический энцефалит, энцефалопатия Хашимото), кома, потеря сознания, ожирение (например, злокачественный мастоцитоз, экзогенное ожирение, гиперинсулинемическое ожирение, гиперплазмическое ожирение, гипофизарное ожирение, гипоплазмическое ожирение, гипотиреозное ожирение, гипоталамическое ожирение, симптоматическое ожирение, инфантильное ожирение, ожирение верхней части тела, алиментарное ожирение, гипогонадное ожирение, системный мастоцитоз, простое ожирение, центральное ожирение), синдром инсулинорезистентности, болезнь Альцгеймера, расстройство сознания, такое как кома и т.п., побочные эффекты и осложнения вследствие анестезии, нарушение сна, нарушение сна, бессонница, прерывистый сон, ночной миоклонус, прерывание «быстрого сна», нарушение суточного ритма организма, синдром десинхронизации физиологических циклов, расстройства сна работающих по сменам сотрудников, расстройство сна, ночной кошмар, депрессия, большой депрессивный эпизод, сомнабулическое заболевание, энурез, нарушение сна, расстройство сознания при болезни Альцгеймера, заболевания, связанные циркадианным ритмом, фибромиалгия, состояние, возникающее вследствие снижения качества сна, переедание, обсессивно-компульсивное расстройство пищевого поведения, заболевание, связанное с ожирением, гипертония, диабет, повышенная концентрация инсулина в плазме и инсулинорезистентность, гиперлипидемия, гиперлипидемия, рак эндометрия, рак молочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак, остеоартрит, синдром обструктивного апноэ во сне, холелитиаз, камни в желчном пузыре, болезнь сердца, аномальное сердцебиение, аритмия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистое расстройство, внезапная смерть, поликистоз яичников, краниофарингиома, синдром Фрэлиха, дефицит гормона роста, нормальный мутант низкорослости, синдром Тернера, острый лимфобластный лейкоз у детей, синдром X, аномалия половых гормонов, снижение фертильности, бесплодие, снижение мужской гонадной функции, половая и репродуктивная дисфункция, такая как гирсутизм у женщин и мужчин, фетальные дефекты, связанные с ожирением беременных женщин, расстройство двигательной активности желудочно-кишечного тракта, такие как гастроэзофагеальный рефлюкс, синдром гиповентиляции вследствие ожирения (синдром Пиквика), респираторные заболевания, такие как одышка, воспаление, такое как системное воспаление сосудистой системы, атеросклероз, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, боль в нижней части спины, заболевание желчного пузыря, подагра, рак почки, риск вторичных исходов ожирения, таких как снижение риска гипертрофии левого желудочка, мигрень, головная боль, невропатическая боль, болезнь Паркинсона, психоз,

шизофрения, покраснение лица, ночная потливость, заболевания половых органов/мочевыделительной системы, заболевания, связанные с сексуальной функцией или фертильностью, дистимическое расстройство, биполярное расстройство, биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, циклотимическое расстройство, острый стресс, агорафобия, генерализованное тревожное расстройство, обсессивное расстройство, острое тревожное состояние с реакцией паники, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство, вызванное разлукой, социальная фобия, тревожное расстройство, острые неврологические и психические расстройства, такие как аортокоронарное шунтирование сердца и посттрансплантационное церебральное расстройство, инсульт, ишемический инсульт, ишемия головного мозга, травма спинного мозга, травма головы, перинатальная гипоксия, остановка сердца, гипогликемическое поражение нерва, хорея Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, повреждения глаз, ретинопатия, нарушение когнитивной функции, мышечный спазм, тремор, эпилепсия, расстройство, связанное с мышечной спастичностью, делирий, амнестическое расстройство, снижение конгитивных способностей, связанное с возрастом, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, наркомания, дискинезия, синдром хронической усталости, усталость, синдром паркинсонизма, вызванный лекарственными средствами, синдром Джилла-Туретта, хорея, миоклонус, тик, синдром беспокойных ног, дистония, дискинезия, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство поведения, недержание мочи, абстинентный синдром, тригеминальная невралгия, нарушение слуха, шум в ушах, повреждение нерва, ретинопатия, дегенерация желтого пятна, рвота, отек мозга, боль, боль в костях, артралгия, зубная боль, катаплексия и черепно-мозговая травма (ЧМТ).

[0232]

В частности, соединение по настоящему изобретению может применяться в качестве средства для профилактики или лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии, сопровождающегося симптомами, подобными нарколепсии, синдрома гиперсомнии, сопровождающегося избыточной дневной сонливостью (например, болезни Паркинсона, синдрома Гийена-Барре и синдрома Кляйне-Левина), болезни Альцгеймера, ожирения, синдрома инсулинорезистентности, сердечной недостаточности, заболеваний, связанных с потерей костной ткани, сепсиса, нарушения сознания, таких как кома и т.п., побочных эффектов и осложнения, связанных с анестезией, и т.п. или в качестве антагониста анестетика.

[0233]

Хотя доза соединения по настоящему изобретению изменяется в зависимости от субъекта, которому она вводится, способа введения, целевого заболевания, симптома и т.п., когда соединение по настоящему изобретению вводится, например 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, более предпочтительно от 0,5 до 20 мг/кг массы тела на дозу. Это количество желательно вводить одной - тремя порциями ежедневно.

[0234]

Соединение по настоящему изобретению может использоваться в комбинации с другими лекарственными средствами (далее сокращенно называются сопутствующим лекарственным средством).

С помощью комбинирования соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства может достигаться превосходный эффект, например:

(1) может снижаться доза применения по сравнению с введение одного соединения по настоящему изобретению или одного сопутствующего лекарственного средства,

(2) препарат, который будет объединяться с соединением по настоящему изобретению, может быть выбран в соответствии с состоянием пациента (легкий случай заболевания, тяжелый случай заболевания и т.п.),

(3) подбором сопутствующего лекарственного средства с механизмом действия, отличным от механизма действия соединения по настоящему изобретению, может устанавливаться более продолжительный период лечения,

(4) подбором сопутствующего лекарственного средства с действием и механизмом действия, отличающимися от действия и механизма действия соединения по настоящему изобретению, может достигаться продолжительный эффект лечения,

(5) с помощью комбинированного применения соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства может достигаться синергический эффект.

[0235]

В настоящем описании соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, используемые в комбинации, называются далее «комбинированное лекарственное средство по настоящему изобретению».

При использовании комбинированного лекарственного средства по настоящему изобретению время введения соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства не ограничено, и соединение по настоящему изобретению или его фармацевтическая композиция и сопутствующее лекарственное средство или его фармацевтическая композиция могут вводиться субъекту одновременно или в разное время. Доза сопутствующего лекарственного средства может определяться в соответствии с клинически используемой дозой и может соответствующим образом подбираться в зависимости от субъекта, которому она вводится, способа введения, заболевания, вида комбинации и т.п.

Способ введения комбинированного лекарственного средства по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства конкретно не ограничен, и соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство

необходимо объединять при введении. Примерами такого способа введения являются

(1) введение единого препарата, полученного при одновременной технологической обработке соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, (2) одновременное введение двух препаратов - препарата соединения по настоящему изобретению и препарата сопутствующего лекарственного средства, которые произведены отдельно, одним и тем же способом введения, (3) введение двух препаратов - препарата соединения по настоящему изобретению и препарата сопутствующего лекарственного средства, которые произведены отдельно, одним и тем же способом введения в разное время, (4) одновременное введение двух препаратов - препарата соединения по настоящему изобретению и препарата сопутствующего лекарственного средства, которые произведены отдельно, различными способами введения, (5) введение двух препаратов - препарата соединения по настоящему изобретению и препарата сопутствующего лекарственного средства, которые произведены отдельно, разными способами введения в разное время (например, введение в сначала соединения по настоящему изобретению и затем сопутствующего лекарственного средства или в обратном порядке) и т.п.

Доза сопутствующего лекарственного средства может быть соответствующим образом определена на основании дозы, используемой в клинических условиях. Соотношение соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства при смешивании может соответствующим образом определяться в зависимости от субъекта введения, способа введения, целевого заболевания, симптом, комбинации и т.п.

Например, содержание соединения по настоящему изобретению в комбинированном лекарственном средстве по настоящему изобретению изменяется 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., из расчета на общую массу препарата.

Содержание сопутствующего лекарственного средства в комбинированном лекарственном средстве по настоящему изобретению изменяется 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 предпочтительно от примерно 0,5 до приблизительно 20% масс., из расчета общую массу препарата.

Содержание добавок, таких как носитель и т.п., в комбинированном лекарственном средстве по настоящему изобретению изменяется в зависимости от формы препарата и обычно составляет от примерно 1 до примерно 99,99% масс., предпочтительно от примерно 10 до примерно 90% масс., из расчета на общую массу препарата.

Подобное содержание может использоваться даже тогда, когда соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство вводены в отдельные препараты.

[0236]

Примеры сопутствующего лекарственного средства включают следующие лекарственные средства: терапевтическое лекарственное средство для лечения нарколепсии (например, метилфенидат, амфетамин, пемолин, фенелзин, протриптилин, оксибутират натрия, модафинил, кофеин), лекарственное средство против ожирения (амфетамин, бензфетамин, бромокриптин, бупропион, диэтилпропион, экзенатид, фенфлурамин, лиотиронин (liothyronine), лираглутид, мазиндол, метамфетамин, октреотид, октреотид, орлистат, фендиметразин, фендиметразин, фенметразин, фентермин, Qnexa (зарегистрированная торговая марка), фенилпропаноламин, прамлинтид, пропилгекседрин рекомбинантный лептин, сибутрамин, топирамат, зимелидин, зонисамид, лоркасерин, метформин), ингибитор ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, галантамин, занапезил, идебенон, такрин), лекарственное средство против слабоумия (например, мемантин), ингибитор продуцирования, секреции, аккумулирования, агрегации и/или осаждения β-амилоидного белка, секреции, накопления, агрегации и или осаждения, 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, соль и гидрат, OM99-2 (WO01 00663)), ингибитор γ-секретазы, ингибитор агрегации β-амилоидного белка (например, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (Национальная Публикация Международной заявки на патент № 11-514333), PPI-558 (Национальная Публикация Международной заявки на патент № 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340 (1), 283-289)), β-амилоидная вакцина, фермент, разлагающий β-амилоид, и т.п., стимулятор функция мозга (например, анирацетам, ницерголин), терапевтическое лекарственное средство для лечения болезни Паркинсона [(например, агонист рецепторов допамина (например, L-DOPA, бромокриптин, перголид, талипексол, прамипексол, каберголин, амантадин), ингибитор фермента моноаминоксидазы (MAO) (например, депренил, селегилин, ремацемид, рилузол), холиноблокатор (например, тригексифенидил, бипериден), ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (например, энтакапон)], терапевтическое лекарственное средство для лечения бокового амиотрофического склероза (например, рилузол и т.д., нейротрофический фактор), терапевтическое средство для лечения аномального поведения, беспорядочного движения и т.п., сопровождающих развитие деменции (например, седативное лекарственное средство, транквилизатор), ингибтор 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 их оптически активные формы, соли или гидраты), нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам, теноксикам, индометацин, ибупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, аспирин, индометацин и т.д.), стероидное лекарственное средство (дексаметазон, гексестрол, кортизона ацетат и т.п.), противоревматические лекарственные средства, модифицирующие течение заболевания (DMARD), противоцитокиновое лекарственное средство (например, ингибитор ФНО, MAP-киназы), терапевтическое лекарственное средство для лечения недержания мочи, частого мочеиспускания (например, флавоксата гидрохлорид, оксибутинина гидрохлорид, пропиверина гидрохлорид), ингибитор фосфодиэстеразы (например, силденафил (цитрат)), агонисты дофаминовых рецепторов (например, апоморфин), противоаритмические лекарственные средства (например, мексилетин), половой гормон или его производное (например, прогестерон, эстрадиол, эстрадиола бензоат), терапевтическое лекарственное средство для лечения остеопороза (например, альфакальцидол, кальцитриол, элкатонин, кальцитонин лососевых рыб, эстриол, иприфлавон, памидронат динатрия, гидрат алендроната натрия, инкадронат динатрия), паратиреоидный гормон (ПТГ), антагонисты кальциевых рецепторов, терапевтическое лекарственное средство для лечения бессонницы (например, лекарственные средства на основе бензодиазепинов, небензодиазепиновые лекарственные средства, агонист мелатонина, антагонисты орексиновых рецепторов), терапевтическое лекарственное средство для лечения шизофрении (например, типичные антипсихотические средства, такие как галоперидол и т.п.; атипичные антипсихотические средства, такие как клозапин, оланзапин, рисперидон, арипипразол и т.п.; лекарственное средство, действующее на метаботропные рецепторы глутамата или рецепторы глутамата, сопряженные с ионными каналами; ингибитор фосфодиэстеразы), лекарственные средства на основе бензодизепинов (хлордиазепоксид, диазепам, клоразепат калия, лоразепам, клоназепам, алпразолам и т.д.), ингибитор кальциевых каналов L-типа (прегабалин и т.д.), трициклический или тетрациклический антидепрессант (имипрамина гидрохлорид, амитриптилина гидрохлорид, дезипрамина гидрохлорид, кломипрамина гидрохлорид и т.д.), селективный ингибитор обратного захвата серотонина (флувоксамина малеат, флуоксетина гидрохлорид, циталопрама гидробромид, сертралина гидрохлорид, пароксетина гидрохлорид, эсциталопрама оксалат и т.д.), ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонна (венлафаксина гидрохлорид, дулоксетина гидрохлорид, десвенлафаксина гидрохлорид и т.д.), ингибитор обратного захвата норадреналина (ребоксетина мезилат и т.п.), миртазапин, тразодона гидрохлорид, нефазодона гидрохлорид, бупропиона гидрохлорид, сепиптилина малеат, агонист 5-HT_{1A} (буспирона

гидрохлорид, тандоспирона цитрат, осемозотана гидрохлорид и т.д.), антагонист 5-HT_{2A}, обратный агонист 5-HT_2, антагонист 5-HT_3 (циамемазин и т.д.), неселективный ингибитор β-адренорецепторов сердца (пропранолола гидрохлорид, окспренолола гидрохлорид и т.д.), антагонист гистамина H_1 (гидроксизина гидрохлорид и т.д.), антагонист CRF, другие анксиолитические лекарственные средства (мепробамат и т.п.), антагонист тахикинина (МК-869, саредутант и т.п.), лекарственное средство, которое воздействует на метаботропные рецепторы глутамата, антагонист ССК, антагонист β3 адреналина (амибегрона гидрохлорид и т.д.), ингибитор GAT-1 (тиагабина гидрохлорид и т.д.), ингибитор кальцевых каналов N-типа, ингибитор карбоангидразы II, агонист глицинового фрагмента NMDA, антагонист NMDA (мемантин и т.д.), агонист периферических бензодиазепиновых рецепторов, антагонист вазопрессина, антагонист вазопрессина V1b, антагонист вазопрессина V1a, ингибитор фосфодиэстеразы, опиодный антагонист, опиодный агонист, уридин, агонист рецепторов никотиновой кислоты, гормон щитовидной железы (Т3, Т4), ТТГ, ТРГ, ингибитор МАО (фенелзина сульфат, транилципромина сульфат, моклобемид и т.д.), терапевтическое лекарственное средство для лечения биполярного расстройства (карбонат лития, натрия вальпроат, ламотриджин, рилузол, фелбамат и т.д.), антагонист каннабиноидов CB1 (римонабант и т.д.), ингибитор FAAH, ингибитор натриевых каналов, лекарственное средство для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (метилфенидата гидрохлорид, метамфетамина гидрохлорид и т.д.), лекарственное средство для лечения алкоголизма, терапевтическое лекарственное средство для лечения аутизма, терапевтический препарат для лечения синдрома хронической усталости, терапевтическое лекарственное средство для лечения судорог, терапевтический препарат для лечения синдрома фибромиалгии, терапевтическое лекарственное средство для лечения головной боли, терапевтическое лекарственное средство для отказа от курения, терапевтическое лекарственное средство для лечения миастении гравис, терапевтическое лекарственное средств для лечения церебрального инфаркта, терапевтическое лекарственное средство для лечения маниакального состояния, терапевтическое лекарственное средство для лечения гиперсомнии, терапевтическое лекарственное средство для лечения боли, терапевтическое лекарственное средство для лечения дистимии, терапевтическое лекарственное средство для лечения атаксии вегетативной нервной системы, терапевтическое лекарственное средство для лечения мужской и женской половой дисфункции, терапевтическое лекарственного средство для лечения мигрени, терапевтическое лекарственное средство для лечения патологической игромании, терапевтическое лекарственное средство для лечения синдрома усталых ног, терапевтическое лекарственное средство для лечения наркомании, терапевтическое лекарственное средство для лечения синдрома, связанного с чрезмерным употреблением алкоголя, терапевтическое лекарственное средство для лечения синдрома раздраженного кишечника, терапевтическое лекарственное средство для лечения нарушения уровня липидов, такое, как лекарственное средство для снижения уровня холестерина (статины (правастатин натрия, аторвастатин, симвастатин,

розувастатин и т.д.), фибрат (клофибрат и т.д.), ингибитор сквален-синтетазы), терапевтическое лекарственное средство для лечения патологического поведения или супрессивное средство для лечения дромомании, связанной с деменцией (седативные лекарственные средства, анксиолитическое средство и т.д.), терапевтическое лекарственное средство для лечения диабета, терапевтическое лекарственное средство для лечения осложнений диабета, терапевтическое лекарственное средство для лечения гипертонии, терапевтическое лекарственное средство при личения гипотонии, мочегонное средство, химиотерапевтическое лекарственное средство, иммунотерапевтическое лекарственное средство, антитромботическое средство, противораковое лекарственное средство и т.п.

[0237]

В смеси при подходящем соотношении могут использоваться два или более видов представленного выше сопутствующего лекарственного средства.

Когда соединение по настоящему изобретению применяется для лечения каждого из вышеуказанных заболеваний, оно также может использоваться в сочетании с биологическим лекарственным средством (например, с лекарственным средством на основе антител, с нуклеиновой кислотой или производным нуклеиновой кислоты, препаратом аптамера, препаратом вакцины), в сочетании с методом генной терапии и т.п. или в сочетании с психиатрическим лечением без применения лекарственных средств.

Примеры лекарственного средства на основе антитела и препарата вакцины включают препарат вакцины против ангиотензина II, препарата вакцины против CETP, антитело к CETP, антитело против TNFα антитела и других цитокинов, препарат вакцины β-амилоида, вакцина против диабета 1 типа (например, DIAPEP-277 производства Peptor), антитело против ВИЧ и препарат вакцины против ВИЧ, а также антитела или вакцинные препараты против цитокинов, ферменты ренин-ангиотензиновой системы и их продукты, препараты на основе антител или вакцинные препараты против ферментов или белков, участвующих в метаболизме липидов крови, антитела или вакцины, относящиеся к ферментам и белкам, вовлеченным в системы свертывания крови или фибринолиза, антитела или вакцинные препараты против белков, вовлеченных в метаболизм сахара и инсулинорезистентность и т.п. Кроме того, в комбинации могут использоваться биопрепараты, связанные с факторами роста, такими как ГР, ИФР и т.п.

Примеры метода генной терапии включают метод лечения с использованием гена, относящегося к цитокину, ферменту ренин-ангиотензинового типа и его продукту, G-белку, рецептору, сопряженному с G-белком и его фосфорилирующим ферментом, метод лечения с использованием ДНК ловушки, такой как NFkB ловушка и т.п., метод лечения с использованием антисенса, метод лечения с использованием гена, относящегося к ферменту или белку, вовлеченному в метаболизм липидов крови (например, гена, связанного с метаболизмом, экскрецией и абсорбцией холестерина, триглицерида, холестерина липопротеинов высокой плотности или фосфолипида крови), метод лечения с использованием гена, связанного с ферментом или белком, вовлеченным в ангиогеннную

терапию обтурации периферических сосудов и т.п. (например, с фактором роста, таким как фактор роста гепатоцитов (ФРГ), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и т.д.), способ обработки с использованием гена, относящегося к белку, вовлеченному в метаболизм глюкозы и инулинорезистентность, антисмысловой молекулы, направленной против цитокинов, таких как ФНО и т.д., и т.п.

Примеры способа психиатрического лечения без использования лекарственных средств включают модифицированные электрошоковую терапию, терапию глубокой стимуляции головного мозга, терапию повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции, психотерапию, в том числе когнитивно-поведенческую терапию и т.п.

Соединение по настоящему изобретению также может использоваться в сочетании с различными методами регенерации органов, такими как регенерация сердца, почки, поджелудочной железы, реваскуляризация и т.п., с методами терапии клеточной трансплантации с использованием костного мозга (мононуклеарных клеток, полученных из костного мозга, миелогенных стволовых клеток) или технологии тканевой инженерии с использованием искусственных органов (например, искусственного кровеносного сосуда, прослойки кардиомиоцита).

Примеры

[0238]

Настоящее изобретение подробно поясняется далее со ссылкой на примеры, экспериментальные примеры и примеры препаратов. Однако указанные примеры не ограничивают настоящее изобретение и могут модифицироваться в пределах объема настоящего изобретения.

Термин «комнатная температура» в представленных далее примерах обычно означает температуру от примерно 10°C до примерно 35°C. Соотношение компонентов в смешанном растворителе, если не указано иное, представляет собой объемное соотношение компонентов в смеси, и «%» означает % по массе, если не указано иное.

[0239]

Элюирование в колоночной хроматографии в примерах, проводят с контролем при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ), если не указано иное. При контроле с помощью ТСХ используют пластины 60 F_{254} производства компании Merck, в колоночно хроматографии в качестве элюента используют элюирующий растворитель, а для детектирования используют УФ-детектор. В колоночной хроматографии на силикагеле «NH» означает использование аминопропилсилан-связанного силикагеля, «Diol» (диол) означает использование 3-(2,3-дигидроксипропокси)пропилсилан-связанного силикагеля. В препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) «C18» означает использование октадецил-связанного силикагеля. Сотношение компонентов в растворителе элюирования, если не указано иное, является объемным соотношением.

^{1}H ЯМР спектры получают с помощью ЯМР спектрометра Фурье. Для анализа ^{1}H ЯМР используют программное обеспечение ACD/SpecManager (торговое название) и т.п. Слабо выраженные пики протонов гидроксильной группы, аминогруппы и т.п. групп в

ряде случаев не описаны.

МС получают с помощью ЖХ/МС. В качестве способа ионизации, используют метод электрораспыления (ESI) или метод химической ионизации при атмосферном давлении (APCI). Данные показывают действительное полученное значение (найдено). Хотя обычно наблюдается пик молекулярного иона, в некоторых случаях наблюдается пик фрагмента иона. В случае соли обычно наблюдается пик молекулярного иона или пик фрагмента иона свободной формы.

[0240]

Единица концентрации образца (c) для оптического вращения ($[\alpha]_D$) - г/100 мл.

Данные элементного анализа (анал.) представляют как вычисленное значение («вычислено») и фактически полученное значение («найдено»).

В примерах «цис/транс» в названиях соединений в основном означают цис- или транс-смесь двух видов оптических изомеров, когда соответствующая структура содержит два асимметричных центра. В исключительных случаях приставки цис/транс означают единственный оптический изомер, когда указоно «оптически активный».

В примерах пики, полученные методом порошковой рентгеновской дифракции, представляют собой пики, полученные при комнатной температуре с помощью Ultima IV (Rigaku Corporation, Japan) с использованием Cu Kα излучения в качестве источника излучения. Условия измерений приведены ниже.

Электрическое напряжение/электрический ток: 40 кВ/50 мА

Скорость сканирования: 6 градусов/мин.

Диапазон сканирования 2 Тета: 2-35 градусов

Кристалличность в методе порошковой рентгеновской дифракции в примерах вычисляют методом Германса (Hermans).

[0241]

В приведенных далее примерах используют следующие аббревиатуры.

Т. пл: точка плавления

МС: масс-спектр

М: мольная концентрация

N: нормальность

$CDCl_3$: дейтерохлороформ

ДМСО-d_6: дейтеродиметилсульфоксид

^{1}H ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс

ЖХ/МС: жидкостный хроматограф/масс-спектрометр,

ESI: электрораспылительная ионизация, ионзация методом электрораспыления

APCI: химическая ионизация при атмосферном давлении

$Pd_2(dba)_3$: трис(дибензилиденацетон)дипалладий (O)

ТФУК: трифторуксусная кислота

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

ДМФА: N, N-диметилформамид

ТГФ: тетрагидрофуран

CH_3CN: ацетонитрил

DME: 1,2-диметоксиэтан

EOH: метанол

EtOH: этанол

t-AmOH: 2-метил-2-бутанол

$Pd(PPh_3)_4$: палладий-трифенилфосфин (1:4)

tBuXphos: 2-ди-трет-бутилфосфино-2'4',6'-триизопропилбифенил

XPhos Pd G3: метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2'4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)

PPh_3: трифенилфосфин

AcOH: уксусная кислота

TBAI: йодид тетрабутиламмониия

TEA: триэтиламин

$(A\text{-}taPhos)_2PdCl_2$: 4-(ди-трет-бутилфосфино)-N, N-диметиланилин-дихлорпалладий (2:1)

T3P: 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфин-2,4,6-триоксид

HATU: гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N'N'-тетраметилурония

ДМАП: N, N-диметил-4-аминопиридин

CPME: метоксициклопентан

tBu: трет-бутил

Boc: трет-бутоксикарбонил

[0242]

Пример 1

цис-2-(3-Бензилбензил)-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид

[0243]

A) 1-Бензил-3-бромбензол

Смесь (хлорметил)бензола (3,78 г), (3-бромфенил)бороновой кислоты (6,00 г), $Pd(PPh_3)_4$ (1,73 г), карбоната натрия (3,16 г), DME (60 мл) и воды (30 мл) перемешивают при 100°C в течение 15 часов. Реакционную смесь добавляют к воде и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (4,50 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,94 (2H, c), 7,10-7,25 (5H, м), 7,28-7,40 (4H, м).

[0244]

B) (3-Бензилфенил)(3-бромпиридин-2-ил)метанол

К смеси магния (147 мг) и ТГФ (10 мл) добавляют йод (каталитическое количество) и 1-бензил-3-бромбензол (1,49 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1

часа и затем ают до 20°C. К смеси добавляют 3-бромпиридин-2-карбальдегид (750 мг) и перемешивают полученную смесь в атмосфере азота при 20°C в течение 15 часов. Реакционную смесь добавляют к насыщенному водному раствору хлорида аммония и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,97 (2H, с), 5,23 (1H, д, J=6,8 Гц), 5,94 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,03-7,08 (1H, м), 7,10 -7,31 (9H, м), 7,83-7,90 (1H, м), 8,59 (1H, дд, J=4,4, 1,2 Гц).

[0245]

C) 2-(3-Бензилбензил)-3-бромпиридин

К смеси (3-бензилфенил)(3-бромпиридин-2-ил)метанола (900 мг) и ТФУК (5 мл) добавляют триэтилсилан (10 мл). Смесь перемешивают при 60°C в течение 40 часов и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток подщелачивают до pH 7-8 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 53,95 (2H, с), 4,32 (2H, с), 7,00-7,08 (2H, м), 7,10-7,23 (6H, м), 7,25-7,30 (2H, м), 8,83 (1H, дд, J=8,0, 1,6 Гц), 8,50 (1H, дд, J=4,8, 1,6 Гц).

[0246]

D) N-(2-(3-бензилбензил)пиридин-3-ил)метансульфонамид

Смесь 2-(3-бензилбензил)-3-бромпиридина (1,10 г), метансульфонамида (464 мг), tBuXphos (166 мг), $Pd_2(dba)_3$ (149 мг), карбоната цезия (1,59 г) и DME (20 мл) перемешивают в атмосфере азота при 85°C в течение 15 часов. Реакционную смесь добавляют в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,39 (3H, с), 3,93 (2H, с), 4,22 (2H, с), 6,21 (1H, уш.с), 7,00-7,35 (10H, м), 8,87 (1H, д, J=7,2 Гц), 8,44 (1H, д, J=3,6 Гц).

[0247]

E) N-(цис-2-(3-бензилбензил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-(2-(3-бензилбензил)пиридин-3-ил)метансульфонамида (200 мг), 5% родия на углероде (350 мг), ТГФ (9 мл) и уксусной кислоты (1 мл) перемешивают в течение 15 часов в атмосфере водорода с давлением 35 фунтов на квадратный дюйм (0,24 Па) при температуре 20°C. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат добавляют к воде. Смесь

нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) и препаративной тонкослойной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (30 мг).

МС: $[M+H]^+$ 359,0.

[0248]

F) цис-2-(3-Бензилбензил)-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид

Смесь N-(цис-2-(3-бензилбензил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (30 мг), TEA (25 мг) и изоцианатоэтана (8 мг) в ТГФ (5 мл) перемешивают при 20°C в течение 15 часов. Реакционную смесь добавляют в воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (Fuji C18 (300×25), YMC 250×20, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (0,1% водный раствор аммиака)). Полученную фракцию концентрируют при пониженном давлении и сушат вымораживанием с получением указанного в заголовке соединения (6 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,72 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,60-1,90 (4H, м), 2,75-3,00 (8H, м), 3,50-3,60 (2H, м), 3,93 (2H, с), 4,05-4,15 (1H, м), 4,22-4,32 (1H, м), 4,59 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,03-7,08 (3H, м), 7,15-7,35 (6H, м).

[0249]

Пример 19

трет-Бутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

[0250]

A) трет-Бутил-2-(бифенил-3-илметил-3-оксопиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (3,49 г) и толуола (38 мл) при комнатной температуре добавляют пирролидин (1,87 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа с использованием ловушки Дина-Старка и далее концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток смешивают с CH_3CN (38 мл) и к полученной смеси при комнатной температуре добавляют 3-(бромметил)бифенил (5,19 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, затем реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,42 г).

МС: $[M+H-(tBu)]^+$ 310,2.

[0251]

B) трет-Бутил-цис-3-амино-2-(бифенил-3-илметил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-2-(бифенил-3-илметил)-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (3,41 г), ТГФ (25 мл) и MeOH (25 мл) при комнатной температуре добавляют ацетат аммония (7,19 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем к смеси добавляют триацетоксиборогидрид натрия (3,56 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь при 0°C выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,67 г).

MC: $[M+H]^+$ 367,2.

[0252]

C) трет-Бутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонило)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-(бифенил-3-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,66 г), ТГФ (15 мл) и TEA (0,917 г) при 0°C добавляют метансульфонилхлорид (0,623 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем выливают в ледяную воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,75 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,11 (9H, с), 1,61-1,74 (2H, м), 1,75-1,84 (1H, м), 1,88-1,97 (1H, м), 2,83-2,98 (3H, м), 3,00 (3H, с), 3,57-3,68 (1H, м), 4,04-4,12 (1H, м), 4,41 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,73-4,83 (1H, м), 7,17 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,30-7,39 (3H, м), 7,39-7,46 (3H, м), 7,52-7,58 (2H, м).

[0253]

Пример 24

Метил-цис-2-(3-йодбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

[0254]

A) трет-Бутил-2-(3-йодбензил)-3-оксопиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (10 г) и толуола (100 мл) при комнатной температуре добавляют пирролидин (4,28 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрируют при пониженном давлении. Остаток смешивают с CH_3CN (100 мл) и к смеси добавляют 1-(бромметил)-3-йодбензол (17,9 г). Смесь перемешивают в течение ночи при 80°C и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в этилацетате и 1M соляной кислоте, полученный раствор перемешивают в течение 30 минут и затем экстрагируют этилацетатом. Отделенный

органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (14,7 г).

МС: $[M+H-Boc]^+$ 316,0.

[0255]

B) трет-Бутил-цис-3-амино-2-(3-йодбензил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-2-(3-йодбензил)-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (3,9 г), MeOH (40 мл) и ТГФ (40 мл) при комнатной температуре добавляют ацетат аммония (7,24 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем к смеси добавляют триацетоксиборогидрид натрия (3,58 г) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь добавляют к насыщенному водному раствору гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом и экстрагируют смесь этилацетатом. Отделенный органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,14 г). МС: $[M+H]^+$ 417,1.

[0256]

C) трет-Бутил-цис-2-(3-йодбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-(3-иодбензил)пиперидин-1-карбоксилата (2,00 г) и ТГФ (20 мл) при 0°C добавляют TEA (0,972 г) и метансульфонилхлорид (0,660 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,66 г).

МС: $[M-H]^-$ 493,1.

[0257]

D) Гидрохлорид N-(цис-2-(3-йодбензил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида

К смеси трет-бутил-цис-2-(3-йодбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (1,66 г) и ТГФ (8 мл) при комнатной температуре добавляют 4М раствор соляной кислоты в этилацетате (8,39 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в этилацетате и собирают твердый продукт фильтрацией. Твердый продукт промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (1,29 г).

МС: $[M+H]^+$ 395,0.

[0258]

E) Метил-цис-2-(3-йодбензил)-3-((метилсульфонил)аминопиперидин-1-карбоксилат

К смеси гидрохлорида N-(цис-2-(3-иодбензил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (1,3 г), TEA (1,22 г) и ТГФ (20 мл) при комнатной температуре добавляют метилхлорформиат (0,570 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,35-1,56 (1H, м), 1,59-1,76 (3H, м), 2,78-2,87 (2H, м), 2,89-3,04 (4H, м), 3,05- 3,23 (2H, м), 3,33-3,52 (2H, м), 3,67-3,87 (1H, м), 4,37-4,65 (1H, м), 7,00-7,10 (1H, м), 7,12-7,21 (1H, м), 7,34 (1H, с), 7,48-7,56 (2H, м).

[0259]

Пример 27

Метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(3-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь метил-цис-2-(3-йодбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (40 мг), пирролидина (12,6 мг), $Pd_2(dba)_3$ (8,10 мг), дициклогексил(2'6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфина (12,4 мг), карбоната цезия (86 мг) и t-AmOH (1 мл) подвергают микроволновому облучению при 100°C в течение 1 часа. После этого смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (19,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,32-1,57 (1H, м), 1,61-1,76 (3H, м), 1,86-1,99 (4H, м), 2,68-2,84 (2H, м), 2,90 -3,03 (4H, м), 3,08-3,23 (5H, м), 3,34-3,52 (2H, м), 3,61-3,89 (1H, м), 4,39-4,71 (1H, м), 6,23-6,47 (3H, м), 6,92-7,06 (1H, м), 7,28-7,40 (1H, м).

[0260]

Пример 64

Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

[0261]

A) (6-Фенилпиридин-2-ил)метанол

Смесь (6-бромпиридин-2-ил)метанола (5,10 г), фенилбороновой кислоты (4,96 г), $Pd(PPh_3)_4$ (1,25 г), 2M водного раствора карбоната натрия (33,9 мл) и DME (55 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 15 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют смесью этилацетат-ТГФ. Нерастворимое вещество удаляют фильтрацией, органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на

силикагеле (этилацетат/гексан) и колоночной хроматографией на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,76 г).

МС: $[M+H]^+$ 186,1.

[0262]

B) 2-(Бромметил)-6-фенилпиридин

К смеси (6-фенилпиридин-2-ил)метанола (3,74 г), PPh_3 (6,36 г) и бензотрифторида (150 мл) при 0°C добавляют тетрабромметан (8,04 г). Смесь перемешивают при 0°C в течение 3 часов, нерастворимое вещество удаляют фильтрацией и промывают этилацетатом. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,03 г).

МС: $[M+H]^+$ 248,0.

[0263]

C) трет-Бутил-3-оксо-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,69 г) и толуола (29 мл) при комнатной температуре добавляют пирролидин (1,44 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа с использованием ловушки Дина-Старка и концентрируют при пониженном давлении. Остаток смешивают с CH_3CN (29 мл) и к смеси при комнатной температуре добавляют 2-(бромметил)-6-фенилпиридин (4,02 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов, затем реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,56 г).

МС: $[M+H]^+$ 367,2.

[0264]

D) трет-Бутил-цис-3-амино-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксо-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (2,55 г), метанола (19 мл) и ТГФ (19 мл) при комнатной температуре добавляют ацетат аммония (5,36 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем к смеси добавляют триацетоксиборогидрид натрия (2,65 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (977 мг).

МС: $[M+H]^+$ 368,2.

[0265]

E) трет-Бутил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (973 мг), ТЕА (536 мг) и ТГФ (9 мл) при 0°С добавляют метансульфонилхлорид (364 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем реакционную смесь выливают в воду со льдом и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г).

МС: $[M+H]^+$ 446,2.

[0266]

F) N-(цис-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси трет-бутил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (991 мг) и толуола (11 мл) при комнатной температуре добавляют ТФУК (11 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом. Полученную смесь подщелачивают до pH=8 с помощью карбоната калия и экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество собирают фильтрацией и промывают простым диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (671 мг).

МС: $[M+H]^+$ 346,1.

[0267]

G) Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси N-(цис-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (150 мг) и ТГФ (2,17 мл) при комнатной температуре добавляют ТЕА (132 мг) и изопропилхлорформиат (0,326 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, полученную реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (157 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,12 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,75 (4H, уш.с), 2,05-2,19 (1H, м), 2,67-2,90 (3H, м), 2,88-3,06 (2H, м), 3,35 (1H, дд, J=13,9, 5,7 Гц), 3,53-3,68 (1H, м), 3,96-4,14

(1H, м), 4,84 (2H, д, J=5,7 Гц), 7,14-7,22 (1H, м), 7,38-7,52 (3H, м), 7,55-7,59 (1H, м), 7,66-7,74 (1H, м), 7,90-7,98 (2H, м).

[0268]

Пример 75

Этил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

[0269]

A) трет-Бутил-2-(бифенил-3-илметил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (3,5 г) и толуола (30 мл) при комнатной температуре добавляют пирролидин (1,61 г). Смесь перемешивают при 100°C в течение 3 часов и концентрируют. К остатку при комнатной температуре добавляют CH_3CN (30 мл) и 3-(бромметил)бифенил (4,67 г). Смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при 80°C и затем концентрируют. Полученный остаток разбавляют водой и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,92 г).

MC: $[M+H-Boc]^+$ 252,2.

[0270]

B) трет-Бутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((1-фенилэтил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-2-(бифенил-3-илметил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (2,38 г), 1-фенилэтанамина (0,903 г), трис(трифторметансульфоната) иттербия(3+) (0,420 г) и толуола (20 мл) перемешивают при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь распределяют между этилацетатом и водой, органический слой промывают насыщенным раствором соли и концентрируют при пониженном давлении. К смеси полученного остатка (3,08 г), CH_3CN (30 мл) и уксусной кислоты (5 мл) при 0°C добавляют триацетоксиборогидрид натрия (4,30 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и нейтрализуют 4M водным раствором гидроксида натрия. Полученную смесь распределяют между этилацетатом и водным раствором гидрокарбоната натрия, органический слой промывают насыщенным раствором соли и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,29 г).

MC: $[M+H]^+$ 457,3.

[0271]

C) трет-Бутил-цис-3-амино-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((1-фенилэтил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (2,29 г), 20% гидроксида палладия на угле (3,52 г), 1M соляной кислоты (10,0 мл) и MeOH (50 мл) перемешивают в течение ночи в нормальной атмосфере

водорода при комнатной температуре. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (865 мг).

МС, найдено: 297,2.

[0272]

D) трет-Бутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-1-карбоксилата (865 мг), ТЕА (497 мг) и ТГФ (50 мл) при 0°С добавляют метансульфонилхлорид (337 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем выливают в ледяную воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (750 мг).

МС: $[M-H]^-$ 429,2.

[0273]

E) Гидрохлорид N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида

Смесь трет-бутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (750 мг) и 4М раствора соляной кислоты в этилацетате (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. Осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (500 мг).

МС: $[M+H]^+$ 331,1.

[0274]

F) Этил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси гидрохлорида N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (40 мг), ТЕА (33,1 мг) и ТГФ (3 мл) при комнатной температуре добавляют этилхлорформиат (23,7 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, затем реакционный раствор при комнатной температуре выливают в насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат-гептан с получением указанного в заголовке соединения (32,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,64-1,23 (3H, м), 1,72-2,25 (2H, м), 2,60-3,48 (8H,

м), 3,54-4,25 (3H, м), 7,11-7,69 (10H, м).

[0275]

Пример 76

Оптически активный изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

Рацемат (120 мг) изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата разделяют с помощью ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK AD-H (UG065), 4,6 мм ID × 250 мм L, производства Daicel Chemical Industries, подвижная фаза: гексан/2-пропанол=700/300) с получением указанного в заголовке соединения (49,4 мг) (фракция с меньшим временем удерживания). Указанное в заголовке соединение очищают с помощью ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (содержащий 0,1% ТФУК)), к полученной фракции добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесь этилацетатом. Экстракт сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (43,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,47 (2H, уш.с), 0,64-1,12 (4H, м), 1,48 (1H, уш.с), 1,74 (3H, уш.с), 2,93-3,24 (6H, м), 3,43 (1H, д, J=6,1 Гц), 3,86 (1H, уш.с), 4,31 (1H, уш.с), 4,76 (1H, уш.с), 7,11-7,22 (1H, м), 7,34-7,54 (4H, м), 7,73 (2H, уш.с), 8,00-8,11 (2H, м).

[0276]

Пример 81

N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь трет-бутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (0,950 г), ТФУК (3,08 г) и дихлорметана (10 мл) перемешивают в атмосфере азота при 15°C в течение 2 часов. Реакционный раствор нейтрализуют (pH=7) насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водный слой экстрагируют дихлорметаном, объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,378 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,85-1,96 (1H, м), 2,22-2,34 (1H, м), 2,74-2,86 (2H, м), 2,94 (3H, с), 3,00-3,15 (2H, м), 3,25-3,33 (1H, м), 3,90-3,96 (1H, м), 7,18-7,25 (1H, м), 7,30-7,48 (6H, м), 7,54-7,63 (2H, м).

[0277]

Пример 88

трет-Бутил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

[0278]

A) 4-(Хлорметил)-2-фенил-1,3-тиазол

Смесь бензолкарботиоамида (6,86 г), 1,3-дихлорацетона (6,35 г) и толуола (50 мл)

кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждают и добавляют воду. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (9,77 г).

МС: $[M+H]^+$ 210,1.

[0279]

B) трет-Бутил-3-оксо-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (0,950 г) и толуола (10 мл) при комнатной температуре добавляют пирролидин (0,509 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрируют. Остаток смешивают с CH_3CN (10 мл) и к смеси при комнатной температуре добавляют 4-(хлорметил)-2-фенил-1,3-тиазол (1 г) и TBAI (0,352 г). Смесь перемешивают в течение ночи при 80°C и затем концентрируют. Полученный остаток распределяют между этилацетатом и водой и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,580 г).

МС: $[M+H]^+$ 373,1.

[0280]

C) трет-Бутил-цис-3-амино-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксо-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (580 мг), ацетата аммония (1200 мг), MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре добавляют триацетоксиборогидрид натрия (495 мг). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрируют. Полученный остаток смешивают с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (213 мг).

МС: $[M+H]^+$ 374,2.

[0281]

D) трет-Бутил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (212 мг), TEA (86 мг) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре добавляют метансульфоновый ангидрид (119 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в

течение 10 минут и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (212 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,33 (9H, с), 1,58-1,83 (3H, м), 2,00-2,11 (1H, м), 2,75-3,07 (5H, м), 3,27 (1H, дд, J=14,4, 6,1 Гц), 3,54-3,69 (1H, м), 4,01 (1H, д, J=11,4 Гц), 4,75 (1H, д, J=5,8 Гц), 6,14 (1H, уш.с), 7,01 (1H, с), 7,39-7,49 (3H, м), 7,86-8,01 (2H, м).

[0282]

Пример 89

Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

[0283]

A) Дигидрохлорид N-(цис-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида

К смеси трет-бутил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (207 мг) и этилацетата (5 мл) при комнатной температуре добавляют 4М раствор соляной кислоты в этилацетате (2 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (200 мг).

МС: $[M+H]^+$ 352,1.

[0284]

B) Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси N-(цис-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (60 мг), ТЕА (71,5 мг) и ТГФ (2 мл) добавляют 2М раствор изопропилхлорформиата в толуоле (0,106 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов и затем очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (43,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,04-1,21 (6H, м), 1,59-1,83 (3H, м), 2,03-2,15 (1H, м), 2,81-3,05 (5H, м), 3,30 (1H, дд, J=14,8, 6,4 Гц), 3,53-3,71 (1H, м), 3,98-4,09 (1H, м), 4,69-4,91 (2H, м), 6,38 (1H, уш.с), 7,02 (1H, с), 7,38-7,53 (3H, м), 7,90-8,02 (2H, м).

[0285]

Пример 93

N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклопропилкарбонил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (100 мг), ТЕА (58,8 мг) и дихлорметана (1 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляют циклопропанкарбонилхлорид (45,5 мг). Смесь перемешивают при 0°С в течение 1 часа. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и полученную смесь экстрагируют дихлорметаном. Органический слой отделяют, промывают

насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Gemini, подвижная фаза: вода/CH_3CN (содержащий 0,05% NH_3-H_2O)) с получением указанного в заголовке соединения (56,0 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,53-0,40 (4H, м), 1,26-1,76 (5H, м), 2,90-3,05 (6H, м), 3,23-3,52 (1H, м), 4,28 4,66 (1H, м), 4,88-5,18 (1H, м), 7,16 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,27-7,47 (7H, м), 7,57-7,62 (2H, м).

[0286]

Пример 100

Изопропил-цис-2-((6-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

[0287]

A) 3-Изопропилоксопиперидин-1-карбоксилат

К смеси гидрохлорида 1-бензилпиперидин-3-она (15,0 г), TEA (7,40 г) и CH_3CN (100 мл) при 0°C по каплям добавляют 2M раствор изопропилхлорформиата в толуоле (59,8 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, нерастворимый осадок удаляют фильтрацией и промывают CH_3CN. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (11,0 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,25 (6H, д, J=6,4 Гц), 1,95-2,04 (2H, м), 2,48 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,60-3,66 (2H, м), 4,04 (2H, с), 4,94 (1H, spt, J=6,2 Гц).

[0288]

B) 2-Бром-6-(бромметил)пиридин

К смеси (6-бромпиридин-2-ил)метанола (5,22 г), PPh_3 (8,74 г) и бензотрифторида (210 мл) при 0°C добавляют тетрабромметан (11,1 г). Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов, нерастворимый осадок удаляют фильтрацией и промывают смесью этилацетатом и диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (7,33 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,50 (2H, с), 7,39-7,45 (2H, м), 7,52-7,60 (1H, м).

[0289]

C) Изопропил-2-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-3-оксопиперидин-1-карбоксилат

К смеси изопропил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (4,50 г) и толуола (52 мл) при комнатной температуре добавляют пирролидин (2,59 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и затем концентрируют. К смеси добавляют толуол и CH_3CN и полученную смесь концентрируют. Остаток смешивают с CH_3CN (52

мл) и к смеси при комнатной температуре добавляют 2-бром-6-(бромметил)пиридин (7,32 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 часов, реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,72 г).

МС: $[M+H]^+$ 355,0.

[0290]

D) Изопропил-цис-3-амино-2-((6-бромпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси изопропил-2-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,71 г), метанола (23 мл) и ТГФ (23 мл) при комнатной температуре добавляют ацетат аммония (5,88 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и к смеси добавляют триацетоксиборогидрид натрия (3,23 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (373 мг).

МС: $[M+H]^+$ 356,0.

[0291]

E) Изопропил-цис-2-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси изопропил-цис-3-амино-2-((6-бромпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (369 мг), ТЕА (210 мг) и ТГФ (3,5 мл) при комнатной температуре добавляют метансульфонилхлорид (142 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, реакционный раствор выливают в воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (340 мг).

МС: [M+H]+434,0.

[0292]

F) Изопропил-цис-2-((6-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь изопропил-цис-2-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-3-

((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (73 мг), (2,5-дифторфенил)бороновой кислоты (39,8 мг), 2М водного раствора карбоната натрия (0,210 мл) и DME (1,1 мл) кипятят с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 9 часов. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (58,6 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,92-1,12 (6H, м), 1,60-1,83 (3H, м), 2,02-2,07 (1H, м), 2,91 (3H, с), 2,94-3,06 (2H, м), 3,30 (1H, дд, J=14,0, 5,7 Гц), 3,57-3,68 (1H, м), 3,99-4,13 (1H, м), 4,73 (1H, ст, J=6,2 Гц), 4,84-4,92 (1H, м), 5,64 (1H, уш.с), 7,01-7,16 (2H, м), 7,22-7,26 (1H, м), 7,62-7,74 (3H, м).

[0293]

Пример 101

Этил-(2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Рацемат (146 мг) этил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата разделяют с помощью ВЭЖХ (колонка: Chiralcel OD (IKOO1), 50 мм ID × 500 мм L, производства Daicel Chemical Industries, подвижная фаза: гексан/2-пропанол=450/550) с получением указанного в заголовке соединения (47 мг) (фракция с меньшим временем удерживания).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,62-1,16 (3H, м), 1,71-2,23 (2H, м), 2,67-3,50 (8H, м), 3,55-4,26 (3H, м), 7,10 -7,68 (10H, м).

[0294]

Пример 116

Изопропил-цис-2-((2’3’-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь изопропил-цис-2-(3-йдбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (96 мг), (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты (95 мг), XPhos Pd G3 (8,46 мг), 1М водного раствора трикалийфосфата (0,6 мл) и ТГФ (1 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (71,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,82 (3H, уш.с), 1,03 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,59-1,99 (4H, м), 2,98 (6H, с), 3,56-3,73 (1H, м), 4,01-4,13 (1H, м), 4,38 (1H, д, J=7,6 Гц), 4,54-4,69 (1H, м), 4,74-4,89 (1H, м), 7,07-7,25 (4H, м), 7,30-7,42 (3H, м).

[0295]

Пример 117

Изопропил-цис-2-(3-йдбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси гидрохлорида N-(цис-2-(3-йодбензил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (1,29 г), ТЕА (0,909 г) и ТГФ (15 мл) при комнатной температуре добавляют 2 М раствор изопропилхлорформиата в толуоле (1,80 мл). К смеси при комнатной температуре добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и очищают полученную смесь с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,83-1,00 (3H, м), 1,10 (3H, д, J=6,1 Гц), 1,58-1,98 (4H, м), 2,70-2,92 (3H, м), 3,00 (3H, с), 3,51-3,68 (1H, м), 4,03-4,14 (1H, м), 4,22-4,38 (1H, м), 4,58-4,82 (2H, м), 6,92-7,07 (1H, м), 7,15 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,48-7,58 (2H, м).

[0296]

Пример 122

Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((3-фенил-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

[0297]

A) 3-Нитро-2-((3-фенил-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин

Смесь 2-(бромметил)-3-нитропиридина (100 мг), 3-фенил-1H- пиразола (69,8 мг) и ДМФА (2 мл) перемешивают при 60°C в течение 17 часов. Смесь распределяют между этилацетатом и водой, органический слой промывают насыщенным раствором соли и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (87 мг).

МС: $[M+H]^+$ 281,0.

[0298]

B) 2-((3-Фенил-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин-3-амин

Смесь 3-нитро-2-((3-фенил-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридина (793 мг), 10% палладия на угле (301 мг) и этанола (35 мл) перемешивают в нормальной атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 1 часа. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (509 мг).

МС: $[M+H]^+$ 251,0.

[0299]

C) N-(2-((3-фенил-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)метансульфонамид

Смесь 2-((3-фенил-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин-3-амина (550 мг), ТЕА (667 мг), метансульфонилхлорида (629 мг) и ТГФ (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляют MeOH (5 мл) и 2М водный раствор гидроксида натрия (2,20 мл). Смесь перемешивают при 50°C в течение 3 часов. Реакционный раствор распределяют между этилацетатом и водой, органический слой

промывают насыщенным раствором соли и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг).

МС: $[M+H]^+$ 329,0.

[0300]

D) N-(цис-2-((3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-(2-((3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)метансульфонамида (648 мг), 5% платины на угле (150 мг), 35% соляной кислоты (411 мг), MeOH (23 мл) и воды (7 мл) перемешивают в атмосфере водорода (3 МПа) при 50°С в течение 2 часов. К смеси добавляют 5% платину на угле (75 мг) и перемешивают полученную смесь в атмосфере водорода при 3 МПа и 50°С в течение 2 часов. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток распределяют между водным раствором гидрокарбоната натрия и ТГФ, органический слой промывают насыщенным раствором соли и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и кристаллизуют из этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (110 мг).

МС: $[M+H]^+$ 335,1.

[0301]

E) Изопропил цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь N-(цис-2-((3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (110 мг), ТЕА (66,6 мг), 2 М раствора изопропилхлорформиата в толуоле (0,247 мл) и ТГФ (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь распределяют между этилацетатом и водным раствором гидрокарбоната натрия, органический слой промывают насыщенным раствором соли и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (93 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,62 (6Н, д, J=5,3 Гц, минорный пик), 0,81-1,12 (6Н, м, основной пик), 1,41-1,83 (4Н, м), 3,03 (3Н, с), 3,06-3,21 (1Н, м), 3,41-3,54 (1Н, м), 3,74-3,96 (1Н, м), 4,26-4,59 (3Н, м), 4,60-4,80 (1Н, м), 6,62 (1Н, д, J=1,5 Гц), 7,21-7,30 (1Н, м), 7,32-7,41 (2Н, м), 7,47 (1Н, уш.с), 7,60 (1Н, д, J=2,3 Гц), 7,76 (2Н, д, J=7,6 Гц).

[0302]

Пример 178

Изопропил-цис-3-((циклопропилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

[0303]

A) трет-Бутил-цис-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-

карбоксилата (1,05 г), гидрокарбоната натрия (0,360 г), ТГФ (7 мл) и воды (7 мл) при комнатной температуре добавляют 1-(((бензилокси)карбонил)окси)пирролидин-2,5-дион (0,748 г). Смесь энергично перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем выливают в воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,37 г).

МС: $[M+H]^+$ 502,2.

[0304]

B) Бензил-(цис-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)карбамат

К смеси трет-бутил-цис-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,37 г) и толуола (15 мл) при комнатной температуре добавляют ТФУК (15 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем добавляют при охлаждении льдом к насыщенному водному раствору гидрокарбоната натрия. Смесь подщелачивают до pH=8 с помощью карбоната калия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (966 мг).

МС: $[M+H]^+$ 402,1.

[0305]

C) Изопропил-цис-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси бензил-(цис-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)карбамата (960 мг), ТЕА (726 мг) и ТГФ (20 мл) при комнатной температуре добавляют 2М раствор изопропилхлорформиата в толуоле (2,39 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляют к водному раствору гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,11 г).

МС: $[M+H]^+$ 488,2.

[0306]

D) Изопропил-цис-3-амино-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь изопропил-цис-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,09 г), 10% палладия на угле (0,36 г) и MeOH (22 мл) перемешивают при комнатной температуре в нормальной атмосфере водорода в

течение 1,5 часа. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (703 мг).

МС: $[M+H]^+$ 354,1.

[0307]

Е) Изопропил-цис-3-((циклопропилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси изопропил-цис-3-амино-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (28 мг), ТЕА (0,00971 мг) и ТГФ (1,0 мл) добавляют циклопропансульфонилхлорид (13,5 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, затем выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой фильтруют с использованием разделительного фильтра (Top-Phase Separation Filter Tube) и фильтрат концентрируют продувкой воздуха при 60°С. Остаток очищают с помощью ВЭЖХ (YMCTriartC18, подвижная фаза: вода/MeCN (10 мМ бикарбоната аммония)). Полученную фракцию концентрируют продувкой воздуха при 60°С с получением указанного в заголовке соединения (12,7 мг).

МС: $[M+H]^+$ 458,1.

[0308]

Пример 206

N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклопропилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (52,0 мг), ТЕА (47,8 мг) и ТГФ (1,2 мл) при комнатной температуре добавляют циклопропанкарбонилхлорид (32,9 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 50 минут, затем выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением твердого вещества. Твердое вещество собирают фильтрацией и промывают смесью изопропиловый эфир/гексан с получением указанного в заголовке соединения (38,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,07-0,62 (2H, м), 0,72-1,08 (3H, м), 1,71-1,91 (1H, м), 2,23-2,36 (1H, м), 2,49-2,74 (2H, м), 2,92-3,06 (2H, м), 3,22 (1H, тд, J=13,1, 3,0 Гц), 3,47-3,76 (2H, м), 3,96-4,10 (1H, м), 4,52-4,80 (2H, м), 7,17 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,30-7,49 (6H, м), 7,52-7,58 (2H, м).

[0309]

Пример 209

N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (51,2

мг), ТЕА (47,0 мг) и ТГФ (2 мл) при 0°С добавляют 2-метилпропаноилхлорид (24,8 мг). Смесь перемешивают при 0°С в течение 30 минут, затем к смеси при 0°С добавляют воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (29,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,50-1,19 (6H, м), 1,71-2,51 (4H, м), 2,54-2,74 (1H, м), 2,87-3,09 (2H, м), 3,11-3,27 (1H, м), 3,38-3,84 (2H, м), 3,91-4,09 (1H, м), 4,23-4,55 (1H, м), 4,57-4,74 (1H, м), 7,09-7,62 (9H, м).

[0310]

Пример 210

Оптически активный изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

Рацемат (82 мг) изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилатна разделяют с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка: CHIRALCEL ODH (TB001), 4,6 мм ID × 150 мм L, производства Daicel Chemical Industries, подвижная фаза: диоксид углерода/метанол=770/230) с получением указанного в заголовке соединения (381 мг) (фракция с б**о**льшим временем удерживания).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,96-1,24 (6H, м), 1,60-1,87 (3H, м), 2,08 (1H, д, J=9,5 Гц), 2,78-3,07 (5H, м), 3,30 (1H, дд, J=14,6, 6,2 Гц), 3,52-3,76 (1H, м), 4,05 (1H, д, J=14,8 Гц), 4,67-4,90 (2H, м), 6,31 (1H, уш.с), 7,02 (1H, с), 7,38-7,52 (3H, м), 7,89-8,04 (2H, м).

[0311]

Пример 213

Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(пиридин-3-илметил)пиперидин-1-карбоксилат

[0312]

А) трет-Бутил-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3-оксопиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,00 г) и толуола (20 мл) при комнатной температуре добавляют пирролидин (0,857 г). Смесь перемешивают в течение 15 минут и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в CH_3CN (20 мл) и к полученному раствору добавляют 2-хлор-5-(хлорметил)пиридин (1,63 г) и TBAI (0,742 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа и разбавляют реакционную смесь водой. Смесь экстрагируют этилацетатом и экстракт концентрируют при пониженном давление. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,61 г).

МС: $[M+H]^+$ 325,3.

[0313]

B) трет-Бутил-цис-3-амино-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,61 г), ТГФ (15 мл) и МеОН (15 мл) при комнатной температуре добавляют ацетат аммония (3,82 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем к смеси добавляют триацетоксиборогидрид натрия (2,10 г). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (567 мг).

МС: $[M+H]^+$ 326,2.

[0314]

C) трет-Бутил-цис-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (567 мг), ТЕА (264 мг) и ТГФ (8 мл) при комнатной температуре добавляют метансульфоновый ангидрид (364 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг).

МС: $[M+H]^+$ 404,2.

[0315]

D) Дигидрохлорид N-(цис-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида

Смесь трет-бутил-цис-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (645 мг) и раствора соляной кислоты в метаноле (776 мг) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (557 мг).

МС: $[M+H]^+$ 304,1.

[0316]

E) Изопропил-цис-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси N-(цис-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (200 мг), ТЕА (215 мг) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре добавляют 2М раствор изопропилхлорформиата в толуоле (0,319 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь

этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (222 мг).

МС: $[M+H]^+$ 390,2.

[0317]

F) Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(пиридин-3-илметил)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь изопропил-цис-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (91,0 мг), 5,5% палладия на угле (30 мг) и этанола (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в нормальной атмосфере водорода в течение 2 дней. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Аналогичную реакцию проводят с использованием изопропил-цис-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (117 мг), 5,5% палладия на угле (40 мг) и этанола (5 мл). Объединенные остатки очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (144 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,49-1,13 (6H, м), 1,49 (1H, уш.с), 1,60-1,82 (3H, м), 2,81-2,91 (2H, м), 2,92-3,07 (4H, м), 3,35-3,50 (1H, м), 3,85 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,26-4,67 (2H, м), 7,27 (1H, уш.с), 7,39 (1H, уш.с), 7,54 (1H, дт, J=7,8, 2,0 Гц), 8,36 (2H, д, J=2,3 Гц).

[0318]

Пример 214

Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((1-фенилпиперидин-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

[0319]

A) Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(пиперидин-3-илметил)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(пиридин-3-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (142 мг), 5% родия на угле (влажность 50%, 30 мг), MeOH (25 мл) и уксусной кислоты (5 мл) перемешивают в атмосфере водорода (3 МПа) при 50°C в течение 3 часов. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг).

МС: $[M+H]^+$ 362,2.

[0320]

B) Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((1-фенилпиперидин-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(пиперидин-3-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (28,6 мг), бромбензола (24,8 мг), карбоната цезия (103

мг) и t-AmOH (1 мл) при комнатной температуре добавляют $Pd_2(dba)_3$ (7,24 мг) и дициклогексил-(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфин (7,38 мг). Смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 часов. К смеси добавляют воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (23,6 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,92-2,04 (18H, м), 2,22-2,45 (1H, м), 2,55-2,87 (2H, м), 2,92 (3H, с), 3,20-3,64 (2H, м), 3,79 (1H, уш.с), 4,43 (1H, уш.с), 4,76 (1H, квин, J=6,2 Гц), 6,72 (1H, т, J=7,2 Гц), 6,90 (2H, дд, J=8,5, 3,2 Гц), 7,09-7,27 (3H, м).

[0321]

Пример 227

N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (40 мг), пивалиновой кислоты (13,4 мг), HATU (49,7 мг) и ДМФА (0,5 мл) при 0°C добавляют TEA (33,1 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, затем к смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (39 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,26 (9H, с), 1,89-2,05 (1H, м), 2,20-2,34 (1H, м), 2,45 (3H, с), 2,78-2,93 (1H, м), 3,19-3,29 (1H, м), 3,62-3,77 (2H, м), 3,89-4,04 (1H, м), 4,45 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,70-4,80 (1H, м), 7,30-7,49 (6H, м), 7,52-7,62 (3H, м).

[0322]

Пример 254

N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0323]

A) 2-Бром-4-(бромметил)-1,3-тиазол

К смеси (2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метанола (5,0 г) и ТГФ (50 мл) при 0°C добавляют трибромид фосфора (6,97 г). Смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при комнатной температуре. Смесь выливают в ледяную воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,90 г).

МС: $[M+H]^+$ 255,7.

[0324]

B) трет-Бутил-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (20,2 г) и толуола (200 мл) при комнатной температуре добавляют пирролидин (8,53 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи и затем концентрируют. Остаток смешивают с CH_3CN (200 мл) и к полученной смеси добавляют 2-бром-4-(бромметил)-1,3-тиазол (14,0 г), TBAI (4,03 г) и CH_3CN (200 мл) при 80°C. Смесь перемешивают в атмосфере азота при 80°C в течение 3 часов и затем концентрируют при пониженном давлении. Смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (13,5 г).

МС: $[M-H]^-$ 358,8.

[0325]

C) трет-Бутил-цис-3-амино-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (13,6 г), формиата аммония (25,0 г) и MeOH (40 мл) при комнатной температуре добавляют хлор[N-[4-(диметиламино)фенил]-2-пиридинкарбоксамидато](пентаметилциклопентадиенил)иридий(III), (0,454 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрируют. Полученный остаток разбавляют этилацетатом, промывают смесью насыщенного раствора соли и насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,18 г).

МС: $[M+H]^+$ 362,1.

[0326]

D) трет-Бутил-цис-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-цис-3-амино-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (145 мг), TEA (81 мг) и ТГФ (2 мл) перемешивают при 0°C и затем к смеси при 0°C добавляют метансульфоновый ангидрид (91 мг). Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (53 мг).

МС: $[M+H]^+$ 440,0.

[0327]

E) N-(цис-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

трет-Бутил-цис-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (650 мг) и 4М раствор соляной кислоты в этилацетате (7,38 мл) смешивают при комнатной температуре. Спустя 30 минут реакционный раствор концентрируют. Полученный остаток смешивают с ТГФ (7,5 мл) и TEA (747 мг) и к смеси при 0°C добавляют циклобутанкарбонилхлорид (262 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем к реакционному раствору добавляют насыщенный раствор соли и полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (422 мг).

МС: $[M+H]^+$ 422,1.

[0328]

F) N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-(цис-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (60,0 мг), 3-(фторфенил)бороновой кислоты (29,8 мг), карбоната калия (40,2 мг), воды (0,40 мл) и DME (1,2 мл) при комнатной температуре добавляют $(A\text{-}taPhos)_2PdCl_2$ (5,7 мг). Смесь перемешивают в атмосфере азота при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и полученное соединение растирают в смеси диэтиловый эфир/гексан с получением указанного в заголовке соединения (35,2 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,33-1,52 (1H, м), 1,81-2,58 (7H, м), 2,94-3,45 (7H, м), 3,61 (1H, дд, J=14,8, 6,1 Гц), 4,00-4,21 (1H, м), 4,30-4,59 (1H, м), 6,94-7,04 (1H, м), 7,10-7,20 (1H, м), 7,39-7,51 (1H, м), 7,59-7,68 (1H, м), 7,69-7,79 (1H, м), 8,12 (1H, д, J=9,1 Гц).

[0329]

Пример 255

N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(2-фторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-(цис-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (60,0 мг), (2-фторфенил)бороновой кислоты (30,0 мг), карбоната калия (40,1 мг), воды (0,40 мл) и DME (1,2 мл) при комнатной температуре добавляют $(A\text{-}taPhos)_2PdCl_2$ (6,0 мг). Смесь перемешивают в атмосфере азота при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и затем полученное соединение растирают в смеси диэтиловый эфир/гексан с получением указанного в заголовке соединения (38,2 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,23-1,43 (1H, м), 1,82-2,59 (7H, м), 2,94-3,46 (7H, м), 3,66 (1H, дд, J=14,8, 5,7 Гц), 4,01-4,19 (1H, м), 4,30-4,62 (1H, м), 7,02-7,12 (1H, м), 7,16-7,25

(1H, м), 7,28-7,36 (1H, м), 7,38-7,49 (1H, м), 8,14-8,29 (2H, м).

[0330]

Пример 256

N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(2,3-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-(цис-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (60,0 мг), (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты (35,0 мг), карбоната калия (40,1 мг), воды (0,40 мл) и DME (1,2 мл) при комнатной температуре добавляют $(A\text{-}taPhos)_2PdCl_2$ (6,0 мг). Смесь перемешивают в атмосфере азота при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и растирают полученное соединение в смеси диэтиловый эфир/гексан с получением указанного в заголовке соединения (38,4 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,20-1,44 (1H, м), 1,81-2,03 (2H, м), 2,06-2,61 (5H, м), 2,94-3,44 (7H, м), 3,67 (1H, дд, J=14,6, 5,9 Гц), 4,00-4,19 (1H, м), 4,30-4,60 (1H, м), 7,05-7,51 (3H, м), 7,89-8,12 (2H, м).

[0331]

Пример 258

N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-(цис-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (51,1 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (25,3 мг), карбоната калия (35,1 мг), воды (0,40 мл) и DME (1,2 мл) при комнатной температуре добавляют $(A\text{-}taPhos)_2PdCl_2$ (3,7 мг). Смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при 80°C. Реакционную смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и полученное соединение растирают в смеси диэтиловый эфир/гексан с получением указанного в заголовке соединения (30,2 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,33-1,52 (1H, м), 1,80-2,03 (2H, м), 2,06-2,58 (5H, м), 2,96-3,05 (3H, м), 3,07-3,45 (4H, м), 3,60 (1H, дд, J=14,8, 6,4 Гц), 3,98-4,20 (1H, м), 4,30-4,57 (1H, м), 6,84-6,95 (1H, м), 6,99-7,10 (1H, м), 7,42-7,53 (2H, м), 7,94 (1H, д, J=8,7 Гц).

[0332]

Пример 259

N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид

[0333]

A) трет-Бутил-3-оксо-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (185 мг) и толуола (2,00 мл) при комнатной температуре добавляют пирролидин (85 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут и концентрируют при пониженном давлении. Остаток смешивают с CH_3CN (2 мл) и к полученной смеси добавляют 4-(хлорметил)-2-фенил-1,3-тиазол (105 мг) и TBAI (36,9 мг). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 часа и затем реакционную смесь разбавляют водой. Смесь экстрагируют этилацетатом и полученный экстракт концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (45,3 мг).

МС: $[M+H]^+$ 359,1.

[0334]

B) трет-Бутил-цис-3-амино-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксо-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата(3,66 г), формиата аммония (6,44 г) и MeOH (30 мл) при комнатной температуре добавляют хлор[N-[4-(диметиламино)фенил]-2-пиридинкарбоксамидато](пентаметилциклопентадиенил)иридий(III) (123 мг). Смесь перемешивают в атмосфере аргона при 70°C в течение 2 часов. Смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток разбавляют этилацетатом, полученную смесь промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,42 г).

МС: $[M+H]^+$ 360,1.

[0335]

C) трет-Бутил-цис-3-((циклопропилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (810 мг), TEA (0,81 мл), DMAP (91,0 мг) добавляют ТГФ (5,0 мл) и ДМФА (6,0 мл) при комнатной температуре добавляют циклопропансульфонилхлорид (0,57 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляют 5% водный раствор уксусной кислоты и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (317 мг).

МС: $[M+H]^+$ 464,3.

[0336]

D) N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид

К смеси трет-бутил-цис-3-((циклопропилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-

4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (72,0 мг), циклопентилметил-(2,0 мл) и MeOH (2,0 мл) при комнатной температуре добавляют 4M раствор соляной кислоты в циклопентилметиловом эфире (2,0 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют ДМФА (2,0 мл), ТГФ (2,0 мл), TEA (0,088 мл) и циклобутанкарбонилхлорид (0,050 мл) и перемешивают полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан). Полученное соединение очищают с помощью ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (содержащий 0,1% ТФУК)), к полученной фракции добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесь этилацетатом. Экстракт сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, остаток растирают в смеси диэтиловый эфир/гексан с получением указанного в заголовке соединения (15,5 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,81-1,44 (6H, м), 1,80-2,53 (7H, м), 3,03-3,53 (4H, м), 3,65 (1H, дд, J=14,8, 5,7 Гц), 4,03-4,21 (1H, м), 4,45-4,58 (1H, м), 6,88-6,98 (1H, м), 7,41-7,52 (3H, м), 7,88-8,00 (2H, м), 8,11 (1H, д, J=9,5 Гц).

[0337]

Пример 261

N-((2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0338]

A) трет-Бутил-2-(3-бромбензил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (5,4 г) и толуола (50,0 мл) при комнатной температуре добавляют пирролидин (2,49 г). Смесь перемешивают в течение 15 минут и затем концентрируют. Остаток смешивают с CH_3CN (50 мл) и к смеси добавляют 1-бром-3-(бромметил)бензол (7,29 г) и TBAI (2,15 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа и затем разбавляют водой. Смесь экстрагируют этилацетатом и экстракт концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,00 г).

MC, найдено: 254,2.

[0339]

B) трет-Бутил-цис-3-амино-2-(3-бромбензил)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-2-(3-бромбензил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,54 г), формиата аммония (1,37 г) и MeOH (25 мл) при комнатной температуре добавляют хлор[N-[4-(диметиламино)фенил]-2-пиридинкарбоксамидато](пентаметилциклопентадиенил)иридий(III) (0,026 г). Смесь

перемешивают в атмосфере азота при 70°C в течение 2 часов. Затем смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и концентрируют при пониженном давлении. Остаток экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (565 мг).

МС, найдено: 299,2.

[0340]

C) трет-Бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бромбензил)пирролидин-1-карбоксилат

Рацемат (1,5 г) трет-бутил-цис-3-амино-2-(3-бромбензил)пирролидин-1-карбоксилата разделяют с помощью ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK AD (AKOOl), 50 мм ID × 500 мм L, производства Daicel Chemical Industries, подвижная фаза: гексан/этанол/диэтиламин=850/150/1) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг) (фракция с меньшим временем удерживания).

МС, найдено: 299,0.

[0341]

D) трет-Бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бромбензил)пирролидин-1-карбоксилата (920 мг), ТЕА (786 мг) и ТГФ (10 мл) с перемешиванием при комнатной температуре добавляют метансульфоновый ангидрид (541 мг). Спустя 0,5 часа реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г).

МС, найдено: 333,1.

[0342]

E) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида

К 4М раствору соляной кислоты в этилацетате (5,42 мл) при комнатной температуре добавляют трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (470 мг). Смесь перемешивают в течение 1 часа и затем концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (370 мг).

МС: $[M+H]^+$ 333,1.

[0343]

F) N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (200 мг), ТЕА (274 мг) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре добавляют циклобутанкарбонилхлорид (96 мг). Смесь перемешивают при комнатной

температуре в течение 2 часов. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг).

МС: $[M+H]^+$ 415,2.

[0344]

G) N-((2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (55 мг), фенилбороновой кислоты (48,4 мг), XPhos Pd G3 (5,60 мг), 1М водного раствора трикалийфосфата (0,397 мл) и ТГФ (1 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток разбавляют этилацетатом. Смесь промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат-диизопропиловый эфир-гексан с получением указанного в заголовке соединения (31 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,31-3,01 (11H, м), 3,04-3,79 (4H, м), 3,89-4,74 (3H, м), 7,07-7,63 (10H, м).

[0345]

Пример 262

N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0346]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (2,38 г), (3-фторфенил)бороновой кислоты (1,15 г), XPhos Pd G3 (0,139 г), 1М водный раствор трикалийфосфата (16,5 мл) и ТГФ (50 мл) перемешивают при 70°C в течение 2 часов. Смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток разбавляют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,37 г).

МС: $[M+H-Boc]^+$ 349,3.

[0347]

B) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (2,37 г) и этилацетата (10 мл) при комнатной температуре добавляют 4М раствор соляной кислоты в этилацетате (26,4 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрируют при пониженном давлении и собирают полученное твердое вещество фильтрацией с этилацетатом. Полученное твердое вещество промывают этилацетатом и сушат с получением указанного в заголовке соединения (1,88 г).

МС: $[M+H]^+$ 349,3.

[0348]

C) N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (1,10 г), TEA (1,45 г) и ТГФ (20 мл) при 0°C по каплям добавляют циклобутанкарбонилхлорид (0,508 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и концентрируют полученную смесь при пониженном давлении для удаления ТГФ. Оставшийся водный слой экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Остаток кристаллизуют из смеси этилацетат-гексан с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,91-2,41 (9H, м), 2,53-3,05 (5H, м), 3,09-3,58 (2H, м), 3,75-3,96 (1H, м), 4,04 4,46 (1H, м), 7,03-7,77 (9H, м).

[0349]

Пример 266

N-((2S,3S)-2-((3-фторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-фторциклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0350]

A) N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)-1-((1-фторциклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (100 мг), 1-фторциклобутанкарбоновой кислоты (50 мг) и ДМФА (2 мл) по каплям добавляют добавляют HATU (154 мг) и DIPEA (105 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (109 мг).

МС: $[M+H]^+$ 433,1.

[0351]

B) N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-фторциклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)-1-((1-фторциклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (54,4 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (52,7 мг), XPhos Pd G3 (5,31 мг), 1M трикалийфосфата (0,377 мл) и ТГФ (1 мл) перемешивают при 70°C в течение 2 часов. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Остаток кристаллизуют из смеси этилацетат-гексан с получением указанного в заголовке соединения (42,4 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,28-2,41 (7H, м), 2,52-2,64 (1H, м), 2,70-2,86 (4H, м), 3,00 (1H, дд, J=13,8, 6,6 Гц), 3,38-3,63 (2H, м), 3,81-4,00 (1H, м, J=10,2 Гц), 4,37-4,58 (1H, м), 7,12-7,23 (1H, м), 7,24-7,41 (2H, м), 7,43-7,63 (6H, м).

[0352]

Пример 269

N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид

[0353]

A) трет-Бутил-цис-3-(((фторметил)сульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (108 мг), DIPEA (58,2 мг) и ТГФ (1 мл) при 0°C добавляют фторметансульфонилхлорид (31,8 мг). К реакционной смеси добавляют воду и концентрируют полученную смесь при пониженном давлении. Остаток разбавляют этилацетатом, полученную смесь промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (62,5 мг).

МС: $[M+H]^+$ 456,1.

[0354]

B) N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид

К смеси трет-бутил-цис-3-(((фторметил)сульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (31,2 мг) и MeOH (0,200 мл) добавляют 4M раствор соляной кислоты в простом циклопентилметиловом эфире (0,342 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1

часа и затем концентрируют. Остаток смешивают с ТГФ (0,7 мл) и ТЕА (34,7 мг) и к смеси при 0°С добавляют циклобутанкарбонилхлорид (12,2 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, к смеси добавляют насыщенный раствор соли и концентрируют полученную смсь при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (22,2 мг). ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,35-1,53 (1Н, м), 1,81-2,02 (2Н, м), 2,14 (5Н, уш.с), 3,03-3,39 (4Н, м), 3,67 (1Н, дд, J=14,8, 5,7 Гц), 4,13-4,28 (1Н, м), 4,42-4,59 (1Н, м), 4,92-5,32 (2Н, м), 6,98 (1Н, с), 7,41-7,51 (3Н, м), 7,90-8,03 (2Н, м), 8,96 (1Н, д, J=8,7 Гц).

[0355]

Пример 293

N-(цис-2-((2-фторбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0356]

А) 1-Бром-3-(бромметил)-2-фторбензол

К смеси (3-бром-2-фторфенил)метанола (5,13 г), PPh_3 (7,88 г) и трифторметилбензола (180 мл) добавляют тетрабромметан (9,96 г) при 0°С. Смесь перемешивают при 0°С в течение 2 часов, нерастворимый осадок удаляют фильтрацией и промывают диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,70 г).

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,51 (2Н, д, J=1,1 Гц), 7,02 (1Н, тд, J=8,0, 1,4 Гц), 7,30-7,37 (1Н, м), 7,51 (1Н, ддд, J=8,1, 6,4, 1,7 Гц).

[0357]

В) трет-Бутил-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (3,30 г) и толуола (28 мл) при комнатной температуре добавляют пирролидин (1,52 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, кипятят с обратным холодильником с использованием ловушки Дина-Старка в течение 30 минут и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток смешивают с CH_3CN (28 мл) и к полученной смеси при комнатной температуре добавляют 1-бром-3-(бромметил)-2-фторбензол (4,77 г) и TBAI (1,32 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4,5 часов, затем выливают в воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давление. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,71 г).

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,45 (9Н, с), 2,12-2,30 (1Н, м), 2,44-2,59 (1Н, м), 2,97-3,40 (3Н, м), 3,74-4,02 (1Н, м), 4,21 (1Н, т, J=5,1 Гц), 6,89-6,96 (1Н, м), 7,05 (1Н, т, J=6,7 Гц), 7,43 (1Н, дд, J=8,0, 6,4, 1,9 Гц).

[0358]

C) трет-Бутил-цис-3-амино-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (941 мг), формиата аммония (1,28 г), хлор[N-[4-(диметиламино)фенил]-2-пиридинкарбоксамидато](пентаметилциклопентадиенил)иридия(III) (30,5 мг) и MeOH (20 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (427 мг).

MC: $[M+H\ (tBu)]^+$ 316,9.

[0359]

D) трет-Бутил-цис-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (421 мг), TEA (228 мг) и ТГФ (4 мл) при комнатной температуре добавляют метансульфонилхлорид (155 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем выливают в воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением кристаллов. Кристаллы собирают фильтрацией и промывают смесью диизопропиловый эфир-гексан с получением указанного в заголовке соединения (437 мг).

MC: $[M-H]^-$ 448,9.

[0360]

E) N-(цис-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси трет-бутил-цис-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (434 мг) и толуола (4,8 мл) при комнатной температуре добавляют ТФУК. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем полученную реакционную смесь при охлаждении льдом выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь подщелачивают до pH=8 с помощью карбоната калия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением кристаллов. Кристаллы собирают фильтрацией и промывают смесью диизопропиловый эфир-гексан с получением указанного в заголовке соединения (245 мг).

MC: $[M+H]^+$ 350,9.

[0361]

F) N-(цис-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-(цис-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (120 мг), TEA (104 мг) и ТГФ (3 мл) при комнатной температуре добавляют 2-метилпропаноилхлорид (72,8 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляют ее к водному раствору гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью ТГФ-этилацетат. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением кристаллов. Кристаллы собирают фильтрацией и промывают смесью диизопропиловый эфир-гексан с получением указанного в заголовке соединения (132 мг).

МС: $[M+H]^+$ 421,0.

[0362]

G) N-(цис-2-((2-фторбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-(цис-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамида (63 мг), фенилбороновой кислоты (36,5 мг), XPhos Pd G3 (6,33 мг), 1М водного раствора трикалийфосфата (0,449 мл) и ТГФ (1,5 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°С в течение 1 часа. Смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью ТГФ-этилацетат. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (52,8 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,57-1,14 (6H, м), 1,83-2,13 (1H, м), 2,27-2,41 (1H, м), 2,53-3,20 (6H, м), 3,40-3,55 (2H, м), 3,65-4,11 (1H, м), 4,35-4,67 (1H, м), 4,81-4,89 (1H, м), 7,10-7,20 (1H, м), 7,28-7,54 (7H, м).

[0363]

Пример 294

N-(цис-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-(цис-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамида (62 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (41,2 мг), XPhos Pd G3 (6,23 мг), 1М водного раствора трикалийфосфата (0,441 мл) и ТГФ (1,5 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°С в течение 1 часа. Смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью ТГФ-этилацетат. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (53,2 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,56-1,13 (6H, м), 1,86-2,08 (1H, м), 2,29-2,3 (1H, м), 2,55-3,21 (6H, м), 3,41-3,78 (2H, м), 3,97- 4,11 (1H, м), 4,36-4,67 (1H, м), 4,77-4,86 (1H, м), 7,03-7,11 (1H, м), 7,14-7,23 (2H, м), 7,27-7,51 (4H, м).

[0364]

Пример 299

N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((5-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0365]

A) трет-Бутил-2-(3-бром-5-фторбензил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (3,44 г) и толуола (30 мл) при комнатной температуре добавляют пирролидин (1,59 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут, кипятят с обратным холодильником в течение 20 минут с использованием ловушки Дина-Старка и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток смешивают с CH_3CN (30 мл) и к смеси при комнатной температуре добавляют 1-бром-3-(бромметил)-5-фторбензол (4,98 г) и TBAI (1,37 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4,5 часов, затем выливают в воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,83 г).

МС: $[M+H-Boc]^+$ 271,9.

[0366]

B) трет-Бутил-цис-3-амино-2-(3-бром-5-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-2-(3-бром-5-фторбензил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (2,82 г), формиата аммония (3,82 г), хлор[N-[4-(диметиламино)фенил]-2-пиридинкарбоксамидато](пентаметилциклопентадиенил)иридия(III), (0,069 г) и MeOH (60 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,07 г).

МС: $[M+H-(tBu)]^+$ 316,9.

[0367]

C) трет-Бутил-цис-2-(3-бром-5-фторбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-(3-бром-5-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (1,06 г), TEA (0,575 г) и ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляют метансульфонилхлорид (0,390 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в

течение 1 часа, затем реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением кристаллов. Кристаллы собирают фильтрацией и промывают смесью диизопропиловый эфир-гексан с получением указанного в заголовке соединения (1,09 г).

МС: $[M-H]^-$ 448,8.

[0368]

D) N-(цис-2-(3-бром-5-фторбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси трет-бутил-цис-2-(3-бром-5-фторбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (1,09 г) и толуола (12 мл) при комнатной температуре добавляют ТФУК (12 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем при охлаждении льдом выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь подщелачивают до pH=8 с помощью карбоната калия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением кристаллов. Кристаллы собирают фильтрацией и промывают смесью диизопропиловый эфир-гексан с получением указанного в заголовке соединения (245 мг).

МС: $[M+H]^+$ 350,9.

[0369]

E) N-(цис-2-(3-бром-5-фторбензил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-(цис-2-(3-бром-5-фторбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (229 мг), ТЕА (198 мг) и ТГФ (5,6 мл) при комнатной температуре добавляют циклобутанкарбонилхлорид (155 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляют к водному раствору гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью ТГФ-этилацетат. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением кристаллов. Кристаллы собирают фильтрацией и промывают смесью диизопропиловый эфир-гексан с получением указанного в заголовке соединения (261 мг).

МС: $[M+H]^+$ 433,0.

[0370]

F) N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((5-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-(цис-2-(3-бром-5-фторбензил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (128 мг), фенилбороновой кислоты (72,0 мг), XPhos Pd G3 (12,5 мг), 1М водного раствора трикалийфосфата (0,886 мл) и ТГФ (3 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°С в течение 1 часа. Смесь выливают в водный раствор

гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью ТГФ-этилацетат. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (107 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,66-2,39 (8H, м), 2,47-3,22 (6H, м), 3,28-3,78 (2H, м), 3,89-4,04 (1H, м), 4,23-4,81 (2H, м), 6,84-7,10 (1H, м), 7,11-7,19 (1H, м), 7,31-7,48 (4H, м), 7,50-7,57 (2H, м).

[0371]

Пример 300

N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3',5-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-(цис-2-(3-бром-5-фторбензил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (126 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (81 мг), XPhos Pd G3 (12,3 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (0,872 мл) и ТГФ (2,9 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°C в течение 1 часа. Смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью ТГФ-этилацетат. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (118 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,67-2,38 (8H, м), 2,43-3,22 (6H, м), 3,28-3,82 (2H, м), 3,89-4,06 (1H, м), 4,22-4,66 (1H, м), 4,68-4,84 (1H, м), 6,88-7,24 (4H, м), 7,27-7,45 (3H, м).

[0372]

Пример 303

N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((6-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0373]

A) трет-Бутил-2-(3-бром-4-фторбензил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (3,46 г) и толуола (30 мл) при комнатной температуре добавляют пирролидин (1,59 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, затем кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут с использованием ловушки Дина-Старка и после этого концентрируют при пониженном давлении. Остаток смешивают с CH_3CN (30 мл) и к полученной смеси при комнатной температуре добавляют 2-бром-4-(бромметил)-1-фторбензол (5,00 г) и TBAI (1,38 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов, затем реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с

получением указанного в заголовке соединения (1,59 г).

МС: $[M+H\text{-}Boc]^+$ 271,9.

[0374]

B) трет-Бутил-цис-3-амино-2-(3-бром-4-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-2-(3-бром-4-фторбензил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,59 г), формиата аммония (1,35 г), хлор[N-[4-(диметиламино)фенил]-2-пиридинкарбоксамидато](пентаметилциклопентадиенил)иридия(III) (0,026 г) и MeOH (25 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (548 мг).

МС: $[M+H\ (tBu)]^+$ 317,0.

[0375]

C) трет-Бутил-цис-2-(3-бром-4-фторбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-(3-бром-4-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (542 мг), TEA (294 мг) и ТГФ (5,1 мл) при комнатной температуре добавляют метансульфонилхлорид (200 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем выливают в воду, и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (482 мг).

МС: $[M\text{-}H]^-$ 448,8.

[0376]

D) N-(цис-2-(3-бром-4-фторбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси трет-бутил-цис-2-(3-бром-4-фторбензил)-3-((метилсульфонили)амино)пирролидин-1-карбоксилата (477 мг) и толуола (5,3 мл) при комнатной температуре добавляют ТФУК (5,3 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом. Смесь подщелачивают до pH=8 с помощью карбоната калия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением кристаллов. Кристаллы собирают фильтрацией и промывают смесью диизопропиловый эфир-гексан с получением указанного в заголовке соединения (323 мг).

МС: $[M+H]^+$ 350,9.

[0377]

E) N-(цис-2-(3-бром-4-фторбензил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-(цис-2-(3-бром-4-фторбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (160 мг), ТЕА (138 мг) и ТГФ (3,9 мл) при комнатной температуре добавляют циклобутанкарбонилхлорид (108 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляют к водному раствору гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью ТГФ-этилацетат. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением кристаллов. Кристаллы собирают фильтрацией и промывают смесью диизопропиловый эфир-гексан с получением указанного в заголовке соединения (149 мг).

МС: $[M+H]^+$ 433,0.

[0378]

F) N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((6-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-(цис-2-(3-бром-4-фторбензил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (72 мг), фенилбороновой кислоты (40,5 мг), XPhos Pd G3 (7,03 мг), 1М водного раствора трикалийфосфата (0,498 мл) и ТГФ (1,7 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°С в течение 1 часа. Смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью ТГФ-этилацетат. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (61,3 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,65-2,58 (9H, м), 2,60-3,20 (5H, м), 3,30-3,80 (2H, м), 3,88-4,04 (1H, м), 4,18-4,76 (2H, м), 7,06-7,21 (2H, м), 7,28-7,54 (6H, м).

[0379]

Пример 304

N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3’,6-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-(цис-2-(3-бром-4-фторбензил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (71 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (45,9 мг), XPhos Pd G3 (6,93 мг), 1М водного раствора трикалийфосфата (0,492 мл) и ТГФ (1,7 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°С в течение 1 часа. Смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью ТГФ-этилацетат. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением кристаллов. Кристаллы собирают фильтрацией и промывают смесью диизопропиловый эфир-гексан с

получением указанного в заголовке соединения (59,6 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,68-2,57 (9H, м), 2,65-3,20 (5H, м), 3,28-3,81 (2H, м), 3,88-4,05 (1H, м), 4,19-4,74 (2H, м), 7,02-7,26 (4H, м), 7,28-7,45 (3H, м).

[0380]

Пример 305

N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-метилциклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (50 мг), 1-метилциклобутанкарбоновой кислоты (17,8 мг), TEA (65,7 мг) и ДМФА (2 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (59,3 мг) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизуют из этанола и воды с получением указанного в заголовке соединения (50 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,41 (3H, с), 1,60-2,06 (5H, м), 2,19-2,32 (1H, м), 2,33-2,49 (2H, м), 2,55 (3H, с), 2,85-3,02 (1H, м), 3,09-3,25 (1H, м), 3,26-3,49 (2H, м), 3,86-4,04 (1H, м), 4,35-4,49 (1H, м), 4,60-4,74 (1H, м), 6,92-7,13 (1H, м), 7,27-7,58 (7H, м).

[0381]

Пример 306

N-((2S,3S)-1-(бицикло[1.1.1]пент-1-илкарбонил)-2-((3'-фторбифенилил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (50 мг), бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (17,5 мг), TEA (65,7 мг) и ДМФА (2 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (59,3 мг) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизуют из этилацетата и гексана с получением указанного в заголовке соединения (10 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,66-1,94 (2H, м), 2,07-2,34 (6H, м), 2,46-2,60 (3H, м), 2,90-3,23 (2H, м), 3,32-3,82 (3H, м), 3,89-4,07 (1H, м), 4,30-4,47 (1H, м), 4,57-4,70 (1H, м), 6,98-7,10 (1H, м), 7,27-7,55 (7H, м).

[0382]

Пример 307

N-((2S,3S)-1-(бицикло[1.1.1]пент-1-илкарбонил)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-

ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0383]

A) N-((2S,3S)-1-(бицикло[1.1.1]пент-1-илкарбонил)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (240 мг), бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (80 мг), TEA (328 мг) и ДМФА (2 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (296 мг) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг).

МС: $[M+H]^+$ 427,2.

[0384]

B) N-((2S,3S)-1-(бицикло[1.1.1]пент-1-илкарбонил)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-1-(бицикло[1.1.1]пент-1-илкарбонил)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (55 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (61,0 мг), XPhos Pd G3 (5,45 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (0,356 мл) и ТГФ (1 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток разбавляют этилацетатом. Смесь промывают водой и насыщенным раствором соли, очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизуют полученный продукт из этилацетата и гексана с получением указанного в заголовке соединения (25 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,68-1,87 (2H, м), 2,08-2,35 (6H, м), 2,44-2,65 (3H, м), 2,67-3,87 (5H, м), 3,88-4,05 (1H, м), 4,36-4,51 (1H, м), 4,57-4,67 (1H, м), 6,73-6,86 (1H, м), 7,02-7,12 (2H, м), 7,28-7,50 (4H, м).

[0385]

Пример 308

N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (49,6 мг), 1-гидроксициклобутанкарбоновой кислоты (18,0 мг) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (73,5 мг) и DIPEA (50,0 мг). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном

давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (45,5 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,28 (1H, дд, J=19,1, 8,5 Гц), 1,55-2,14 (5H, м), 2,36-2,46 (2H, м), 2,62-2,74 (3H, м), 2,80 (1H, дд, J=13,6, 4,9 Гц), 2,91-3,06 (1H, м), 3,48-3,68 (2H, м), 3,84 (1H, уш.с), 4,36-4,72 (1H, м), 5,63-6,07 (1H, м), 7,12-7,23 (1H, м), 7,31-7,42 (2H, м), 7,45-7,57 (5H, м), 7,64 (1H, с).

[0386]

Пример 309

N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-(трифторметил)циклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (51,0 мг), 1-(трифторметил)циклобутанкарбоновой кислоты (26,7 мг) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (76 мг) и DIPEA (51,4 мг). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (54,5 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40 (1H, д, J=10,6 Гц), 1,74-2,08 (2H, м), 2,11-2,37 (4H, м), 2,53-2,66 (1H, м), 2,68-2,83 (4H, м), 2,98 (1H, дд, J=13,8, 6,6 Гц), 3,32-3,41 (1H, м), 3,45-3,61 (1H, м), 3,86 (1H, д, J=9,8 Гц), 4,53 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,12-7,24 (1H, м), 7,30-7,41 (2H, м), 7,43-7,56 (4H, м), 7,59 (1H, с), 7,63 (1H, с).

[0387]

Пример 310

N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (9,5 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (28,2 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (0,358 мл), XPhos Pd G3 (3,03 мг) и ТГФ (2 мл) перемешивают в атмосфере азота при 70°C в течение 1 часа. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Полученное твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (32,7 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,86-2,40 (9H, м), 2,64-3,30 (6H, м), 3,33-3,58 (1H, м), 3,75-3,98 (1H, м), 4,02-4,46 (1H, м), 7,13-7,69 (8H, м).

[0388]

Пример 311

N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3'-метилбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (51,4 мг), (3-метилфенил)бороновой кислоты (25,2 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (0,371 мл), XPhos Pd G3 (3,14 мг) и ТГФ (2 мл) перемешивают в атмосфере азота при 70°C в течение 1 часа. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (52,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,91-2,36 (8H, м), 2,37 (3H, с), 2,64-3,07 (5H, м), 3,11-3,60 (3H, м), 3,73-3,97 (1H, м), 4, Ol4,45 (1H, м), 7,09-7,69 (9H, м).

[0389]

Пример 312

N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)-1-метоксиметансульфонамид

[0390]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-(((бромметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бромбензил)пирролидин-1-карбоксилата (900 мг) и ТГФ (3 мл) при 0°C добавляют DIPEA (1,33 мл) и бромметансульфонилхлорид (0,392 мл). Смесь перемешивают в течение 30 минут, к смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г).

МС: $[M-H]^+$ 510,8.

[0391]

B) трет-Бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-{((метоксиметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-(((бромметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (1,20 г), карбоната серебра(I) (3,23 г) и MeOH (3 мл) нагревают в герметизированной пробирке до 100°C. Смесь перемешивают в течение 3 часов и фильтруют, добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (640 мг).

МС: $[M-H]^+$ 460,9.

[0392]

C) трет-Бутил-(2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-3-(((метоксиметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-(((метоксиметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (342 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (155 мг), XPhos Pd G3 (125 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (1 мл) и ТГФ (1 мл) перемешивают при 60°C в течение 1 часа. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (286 мг).

В МС: $[M-H]^+$ 477,0.

[0393]

D) N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)-1-метоксиметансульфонамид

К трет-бутил-(2S,3S)-2-(3'-фторбифенил-3-ил)метил)-3-(((метоксиметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилату добавляют (58 мг) 4M раствор соляной кислоты в этилацетате (1 мл) и перемешивают полученную смесь в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрируют и к смеси остатка и ТГФ (1 мл) при комнатной температуре добавляют TEA (0,084 мл) и циклобутанкарбонилхлорид (17,2 мг). Смесь перемешивают в течение 30 минут, затем к смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,63-2,01 (4H, м), 2,07-2,67 (5H, м), 3,00-3,23 (2H, м), 3,26-3,53 (2H, м), 3,55-3,71 (3H, м), 3,92-4,27 (3H, м), 4,50 (2H, с), 6,93-7,24 (2H, м), 7,29-7,55 (6H, м).

[0394]

Пример 313

N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (50,2 мг) и ТГФ (2 мл) при 0°C добавляют бис(трихлорметил)карбонат (31,0 мг) и DIPEA (33,7 мг). Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 минут и реакционный раствор концентрируют. К полученному остатку добавляют ТГФ (2 мл) и азетидин (22,3 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический

слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Полученное твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (44,7 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,79-2,02 (3H, м), 2,08 (1H, дт, J=7,5, 4,0 Гц), 2,68-2,79 (1H, м), 2,83 (3H, с), 2,86-2,97 (1H, м), 3,09-3,22 (1H, м), 3,26-3,38 (1H, м), 3,60 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,79 (3H, д, J=7,6 Гц), 4,28 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,12-7,23 (1H, м), 7,26-7,32 (1H, м), 7,32-7,41 (1H, м), 7,44-7,55 (5H, м), 7,57 (1H, с).

[0395]

Пример 314

N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-метоксициклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (50 мг), 1-метоксициклобутанкарбоновой кислоты (20,3 мг), TEA (65,7 мг) и ДМФА (2 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (59,3 мг) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизуют из этилацетата, диизопропилового эфира и гексана с получением указанного в заголовке соединения (53 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,60-2,03 (3H, м), 2,03-2,20 (2H, м), 2,20-2,37 (1H, м), 2,42-2,61 (5H, м), 2,85-2,98 (1H, м), 3,08 (3H, с), 3,19-3,30 (1H, м), 3,52-3,66 (2H, м), 3,91-4,09 (1H, м), 4,36-4,48 (1H, м), 4,68-4,80 (1H, м), 6,98-7,09 (1H, м), 7,26-7,48 (6H, м), 7,53-7,58 (1H, м).

[0396]

Пример 315

N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

[0397]

A) трет-Бутил-цис-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг), TEA (209 мг) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре добавляют этансульфонилхлорид (213 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разбавляют этилацетатом. Нерастворимое вещество удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением

указанного в заголовке соединения (610 мг).

МС: $[M+H]^+$ 454,1.

[0398]

B) трет-Бутил-цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-цис-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (610 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (318 мг), $(A\text{-}taPhos)_2PdCl_2$ (90 мг), карбоната калия (371 мг), DME (4,8 мл) и воды (1,6 мл) перемешивают в атмосфере азота при 90°C в течение 30 минут. Смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (595 мг).

МС: $[M+H]^+$ 488,3.

[0399]

C) Дигидрохлорид N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида

К смеси трет-бутил-цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (595 мг) и MeOH (2 мл) при комнатной температуре добавляют 4M раствор соляной кислоты в циклопентилметиловом эфире (8 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и затем концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (560 мг).

МС: $[M+H]^+$ 388,2.

[0400]

D) N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

К смеси дигидрохлорида N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (100 мг), TEA (110 мг) и ТГФ (2 мл) при комнатной температуре добавляют циклобутанкарбонилхлорид (38,6 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разбавляют реакционную смесь этилацетатом. Нерастворимое вещество удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (73 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,16 (3H, с), 1,28-2,23 (8H, м), 2,65-3,47 (7H, м), 3,77-3,96 (1H, м), 4,15-4,49 (1H, м), 7,31-7,74 (5H, м).

[0401]

Пример 316

N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-((1-метилциклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

К смеси дигидрохлорида N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (100 мг), 1-метилциклобутанкарбоновой

кислоты (29,8 мг), TEA (110 мг) и ДМФА (2 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (99 мг) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизуют из этилацетата, диизопропилового эфира и гексана с получением указанного в заголовке соединения (68 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,08-1,30 (6H, м), 1,35-1,51 (1H, м), 1,55-1,69 (2H, м), 1,70-1,93 (2H, м), 2,04-2,21 (2H, м), 2,24-2,39 (1H, м), 2,82-3,30 (6H, м), 3,75-3,94 (1H, м), 4,39-4,53 (1H, м), 7,31-7,44 (1H, м), 7,48 (1H, с), 7,52-7,69 (3H, м).

[0402]

Пример 317

N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

К смеси дигидрохлорида N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (100 мг), 1-гидроксициклобутанкарбоновой кислоты (30,3 мг), TEA (110 мг) и ДМФА (2 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (99 мг) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизуют из этилацетата, диизопропилового эфира и гексана с получением указанного в заголовке соединения (56 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,16 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,22-1,49 (1H, м), 1,55-1,82 (2H, м), 1,83-2,17 (3H, м), 2,31-2,47 (2H, м), 2,87-3,28 (4H, м), 3,37-3,52 (1H, м), 3,54-3,71 (1H, м), 3,73-3,94 (1H, м), 4,39-4,57 (1H, м), 5,73 (1H, с), 7,31-7,43 (1H, м), 7,47 (1H, с), 7,51-7,58 (1H, м), 7,59-7,68 (2H, м).

[0403]

Пример 318

N-(цис-1-(бицикло[1.1.1]пент-1-илкарбонил)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3 ил)этансульфонамид

К смеси дигидрохлорида N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (100 мг), бицикло[1.1.1]пентан-1карбоновой кислоты (29,2 мг), TEA (110 мг) и ДМФА (2 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (99 мг) и перемешивают получнную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и

концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизуют из этилацетата, диизопропилового эфира и гексана с получением указанного в заголовке соединения (41 мг). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,11-1,21 (3H, м), 1,63-2,03 (7H, м), 2,05-2,19 (1H, м), 2,22-2,42 (1H, м), 2,75- 3,55 (6H, м), 3,75-3,96 (1H, м), 4,34-4,60 (1H, м), 7,27-7,69 (5H, м).

[0404]

Пример 319

N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0405]

A) трет-Бутил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (45,3 мг), ТЕА (25,5 мг) и ТГФ (1 мл) при 0°C добавляют метансульфоновый ангидрид (28,5 мг) и затем реакционный раствор концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (44,3 мг).

МС: $[M+H]^+$ 438,2.

[0406]

B) N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь трет-бутил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1карбоксилата (44,3 мг), 4М раствора соляной кислоты в циклопентилметиловом эфире (0,506 мл) и MeOH (0,25 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в ТГФ (0,8 мл) и к смеси при 0°C добавляют ТЕА (51,2 мг) и циклобутанкарбонилхлорид (18,0 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, к смеси добавляют насыщенный раствор соли и концентрируют полученную смесь при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (32,9 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,32-1,51 (1H, м), 1,82-2,03 (2H, м), 2,07-2,59 (5H, м), 2,96-3,03 (3H, м), 3,07-3,41 (4H, м), 3,55- 3,67 (1H, м), 4,02-4,09 (1H, м), 4,29-4,58 (1H, м), 6,84-7,04 (1H, м), 7,39-7,53 (3H, м), 7,88-8,00 (2H, м), 8,29 (1H, д, J=9,5 Гц).

[0407]

Пример 320

N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Рацемат (123 мг) N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида разделяют с помощью ВЭЖХ (колонка:

CHIRALPAK OD (IK001), 50 мм ID×500 мм L, производства Daicel Chemical Industries, подвижная фаза: гексан этанол=600/400) с получением продукта, составляющего фракцию с меньшим временем удерживания. Полученный продукт растирают в смеси диэтиловый эфир/гексан с получением указанного в заголовке соединения (43,2 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,35-1,50 (1H, м), 1,82-2,47 (7H, м), 2,95-3,40 (7H, м), 3,61 (1H, дд, J=14,7, 6,0 Гц), 3,88-4,19 (1H, м), 4,30-4,57 (1H, м), 6,89-7,05 (1H, м), 7,10-7,20 (1H, м), 7,40-7,50 (1H, м), 7,59-7,68 (1H, м), 7,70-7,78 (1H, м), 8,12 (1H, д, J=9,1 Гц).

[0408]

Пример 321

N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид

Рацемат (234 мг) N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-илы)метил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамида разделяют с помощью ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK AS (CC001), 50 мм ID × 500 мм L, производства Daicel Chemical Industries, подвижная фаза: гексан/этанол=700/300) с получением соединения, составляющего фракцию с более длительным временем удерживания. Полученное соединение растирают в смеси диэтиловый эфир/гексан с получением указанного в заголовке соединения (42,6 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,80-1,44 (5H, м), 1,81-2,50 (8H, м), 3,02-3,39 (4H, м), 3,65 (1H, дд, J=14,8, 5,7 Гц), 4,03-4,21 (1H, м), 4,43-4,57 (1H, м), 6,89-6,97 (1H, м), 7,41-7,57 (3H, м), 7,90-7,96 (2H, м), 8,11 (1H, д, J=9,8 Гц).

[0409]

Пример 322

N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-((1-метилциклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0410]

A) трет-Бутил-цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-цис-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (430 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (231 мг), $(A\text{-}taPhos)_2PdCl_2$ (32,8 мг), карбоната калия (270 мг), DME (4 мл) и воды (1 мл) перемешивают в атмосфере азота при 80°C в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (379 мг).

МС: $[M+H]^+$ 474,1.

[0411]

B) Дигидрохлорид N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида

Смесь трет-бутил-цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-

((метилсульфонил)амино)пирролидин-1карбоксилата (379 мг), 4М раствора соляной кислоты в простом циклопентилметиловом эфире (4 мл) и MeOH (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (420 мг).

МС: $[M+H]^+$ 374,0.

[0412]

С) N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-((1-метилциклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси дигидрохлорида N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (80 мг) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляют TEA (0,106 мл), 1-метилциклобутанкарбоновую кислоту (20,9 мг) и HATU (69,5 мг). Смесь перемешивают в течение 1 часа, к смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (60,7 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,33 (3H, с), 1,64-1,85 (4H, м), 1,88-2,00 (1H, м), 2,06-2,20 (1H, м), 2,22-2,55 (2H, м), 2,98-3,31 (6H, м), 3,68 (1H, дд, J=14,7, 6,4 Гц), 4,01-4,24 (1H, м), 4,51 (1H, т, J=6,6 Гц), 6,76-7,00 (1H, м), 7,08 (1H, с), 7,38-7,63 (2H, м), 8,21 (1H, д, J=8 7 Гц).

[0413]

Пример 323

N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси дигидрохлорида N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (80 мг) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляют TEA (0,106 мл), 1-гидроксициклобутанкарбоновую кислоту (21,2 мг) и HATU (69,5 мг). Смесь перемешивают в течение 1 часа, затем к смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,41-1,56 (1H, м), 1,63-1, 74 (1H, м), 1,88-2,23 (4H, м), 2,35-2,40 (1H, м), 2,42-2,58 (1H, м), 2,58-2,78 (1H, м), 3,02 (3H, с), 3,19 (1H, д, J=14 7 Гц), 3.29-3. 43 (1H, м), 3,45-3,74 (2H, м), 3,98-4,27 (1H, м), 4,53 (1H, т, J=6,6 Гц), 6,79-6,95 (1H, м), 7,10 (1H, с), 7,41-7, 54 (2H, м), 8,02 (1H, д, J=9,0 Гц).

[0414]

Пример 324

N-((2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)-1-метоксиметансульфонамид

[0415]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-3-(((метоксиметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-(((метоксиметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг), фенилбороновой кислоты (79 мг), XPhos Pd G3 (73,2 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (1 мл) и ТГФ (1 мл) перемешивают при 60°C в течение 30 минут. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (188 мг).

МС: $[M-H]^+$ 459,0.

[0416]

B) N-((2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклобутилкарбонил)пирролидин-3-ил)-1-метоксиметансульфонамид

К трет-бутил-(2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-3-(((метоксиметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилату (70,2 мг) при комнатной температуре добавляют 4M раствор соляной кислоты в этилацетате (1 мл). Смесь перемешивают в течение 1,5 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. К полученному остатку добавляют ТГФ (1 мл), TEA (0,106 мл) и циклобутанкарбонилхлорид (21,7 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (12,3 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,62-2,03 (4H, м), 2,15 (4H, дд, J=8,1, 4,7 Гц), 3,13 (2H, с), 3,27-3,38 (1H, м), 3,41-3,51 (1H, м), 3,52-3,72 (4H, м), 4,08 (2H, с), 4,19 (1H, с), 4,37-4,71 (2H, м), 7,32-7,67 (9H, м).

[0417]

Пример 328

N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-1-(оксетан-2-илкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (50 мг), оксетан-2-карбоновой кислоты (15,9 мг), TEA (65,7 мг) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (59,3 мг) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь

этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) и кристаллизуют из этилацетата, диизопропилового эфира и гексана с получением указанного в заголовке соединения (40 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,75-2,44 (4H, м), 2,54-3,10 (6H, м), 3,15-4,04 (3H, м), 4,15-4,57 (3H, м), 7,11-7,69 (9H, м).

[0418]

Пример 333

N-(цис-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0419]

A) (6-(3-Фторфенил)пиридин-2-ил)метанол

Смесь (6-бромпиридин-2-ил)метанола (10,0 г), (3-фторфенил)бороновой кислоты (12,0 г), (A-taPhos)$_2$PdCl$_2$ (2,10 г), 2M водного раствора карбоната натрия (100 мл) и DME (300 мл) перемешивают в атмосфере азота при 70°C в течение 5 часов. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (10,8 г).

MC: $[M+H]^+$ 204,2.

[0420]

B) 2-(Бромметил)-6-(3-фторфенил)пиридин

К смеси (6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метанола (10,8 г) и ТГФ (300) при 0°C добавляют трибромид фосфора (43,2 г). Смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду со льдом и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (13,5 г).

MC: $[M+H]^+$ 265,9.

[0421]

C) трет-Бутил-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилат

Смесь пирролидина (7,74 г), трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (17,5 г) и толуола (200 мл) кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрируют при пониженном давлении. К смеси полученного остатка, TBAI (3,75 г) и CH_3CN (200 мл) добавляют раствор 2-(бромметил)-6-(3-фторфенил)пиридина (13,5 г) в

CH_3CN (200 мл) при 80°C. Смесь перемешивают в атмосфере азота при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в воду при комнатной температуре и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (16,0 г).

МС: $[M+H]^+$ 371,1.

[0422]

D) трет-Бутил-цис-3-амино-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь формиата аммония (40 г), хлор[N-[4-(диметиламино)фенил]-2-пиридинкарбоксамидато](пентаметилциклопентадиенил)иридия(III) (0,521 г), трет-бутил-2-((6-(3 фторофенил)пиридин-2-ил)метил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (16,0 г) и MeOH (500 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрируют, остаток выливают в насыщенный раствор соли при комнатной температуре и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (9,00 г).

МС: $[M+H]^+$ 372,1.

[0423]

E) трет-Бутил-цис-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-цис-3-амино-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (1,10 г), ТЕА (653 мг) и ТГФ (30 мл) при 0°C добавляют метансульфоновый ангидрид (690 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрируют полученную смесь при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,14 г).

МС: $[M+H]^+$ 450,1.

[0424]

F) Дигидрохлорид N-(цис-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида

К смеси трет-бутил-цис-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (1,10 г) и простого циклопентилметилового эфира (10 мл) при 0°C добавляют 4М раствор соляной кислоты в метилциклопентиловом эфире (10 мл). Смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при комнатной температуре и затем концентрируют реакционную смесь с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г).

МС: $[M+H]^+$ 350,0.

[0425]

G) N-(цис-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси бис(трихлорметил)карбоната (69,5 мг) и ТГФ (7 мл) добавляют смесь N-(цис-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (120 мг), DIPEA (148 мг) и ТГФ (7 мл) при 0°С. Смесь перемешивают при 0°С в течение 20 минут и концентрируют при пониженном давлении с получением промежуточного соеднения. К смеси полученного промежуточного соединения и ТГФ (7 мл) при 0°С добавляют азетидин (85 мг). Смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг).

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,24-1,46 (1Н, м), 1,94-2,09 (1Н, м), 2,11-2,30 (2Н, м), 2,85 (3Н, с), 2,97-3,19 (2Н, м), 3,23-3,37 (1Н, м), 3,43-3,60 (1Н, м), 3,69-3,84 (2Н, м), 3,91-4,15 (3Н, м), 4,44-4,62 (1Н, м), 7,05-7,25 (2Н, м), 7,41-7,86 (5Н, м), 8,47-8,67 (1Н, м).

[0426]

Пример 338

N-(цис-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси дигидрохлорида N-(цис-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (51,1 мг), 1-гидроксициклобутанкарбоновой кислоты (24,3 мг), ТЕА (72,6 мг) и ДМФА (1,0 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (54,2 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем к смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и растирают в диэтиловом эфире и гексане с получением указанного в заголовке соединения (27,3 мг).

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,29-1,43 (1Н, м), 1,58-1,74 (1Н, м), 1,86-2,21 (5Н, м), 2,38-2,53 (1Н, м), 2,61-2,95 (4Н, м), 3,21-3,37 (2Н, м), 3,41-3,58 (1Н, м), 3,72 (1Н, дд, J=14,0, 6,4 Гц), 4,05-4,21 (1Н, м), 4,62 (1Н, т, J=6,6 Гц), 7,10-7,21 (2Н, м), 7,43-7,83 (5Н, м), 8,73 (1Н, д, J=8,7 Гц).

[0427]

Пример 339

N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)карбонил)пирролидин-3- ил)метансульфонамид

[0428]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-3-амино-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-

карбоксилат

Рацемат (550 мг) трет-бутил-цис-3-амино-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата разделяют с помощью ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK AD (NF001), 50 мм ID × 500 мм L, производства Daicel Chemical Industries, подвижная фаза: гексан/этанол=850/150) с получением указанного в заголовке соединения (207 мг) (фракция с меньшим временем удерживания).

МС: $[M+H]^+$ 362,1.

[0429]

B) трет-Бутил-(2S,3S)-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (150 мг) и ТГФ (1 мл) при комнатной температуре добавляют ТЕА (126 мг) и метансульфоновый ангидрид (87 мг). Смесь перемешивают в течение 30 минут, затем к смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (184 мг).

МС: $[M-H]^+$ 437,8.

[0430]

C) трет-Бутил-(2S,3S)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (182 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (131 мг), карбоната калия (114 мг), $(A\text{-}taPhos)_2PdCl_2$ (13,9 мг), DME (4 мл) и воды (1 мл) перемешивают при 60°C в течение 30 минут. К смеси добавляют воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (172 мг).

МС: $[M-H]^-$ 471,9.

[0431]

D) Дигидрохлорид N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (172 мг) и MeOH (2 мл) добавляют 4M раствор соляной кислоты в простом циклопентилметиловом эфире (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 2 часов и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (173 мг).

МС: $[M+H]^+$ 374,0.

[0432]

E) N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (72,6 мг) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляют TEA (82 мг), 1-гидроксициклобутанкарбоновую кислоту (22,7 мг) и HATU (74,2 мг). Смесь перемешивают в течение 1 часа, затем к смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (68,5 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,43-1,54 (1H, м), 1,62-1,73 (1H, м), 1,88-2,22 (5H, м), 2,40-2,57 (1H, м), 2,59-2,75 (1H, м), 3,02 (3H, с), 3,21 (1H, с), 3,30-3,45 (1H, м), 3,47-3,60 (1H, м), 3,66 (1H, дд, J=14,9, 6,6 Гц), 4,00-4,21 (1H, м), 4,53 (1H, т, J=6,6 Гц), 6,84-6,95 (1H, м), 7,10 (1H, с), 7,44-7,50 (2H, м), 8,02 (1H, д, J=9,0 Гц).

[0433]

Пример 340

N-((2S,3S)-1-(азетидин-илкарбонил)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (92,6 мг) и ТГФ (1 мл) бис(трихлорметил)карбонат (30,8 мг) и DIPEA (53,6 мг) при 0°C. Смесь перемешивают в течение 30 минут, затем добавляют воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. К полученному остатку добавляют ТГФ (1 мл) и азетидин (35,5 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (56 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,26 (1H, т, J=7,2 Гц), 2,06-2,27 (3H, м), 3,00 (3H, с), 3,10-3,24 (3H, м), 3,47 (1H, дд, J=14,7, 6,8 Гц), 3,75 (2H, кв, J=7,8 Гц), 3,95-4,15 (3H, м), 4.28-4.52 (1H, м), 6,79-6,97 (1H, м), 7,13 (1H, с), 7,49 (2H, м), 8,02 (1H, д, J=7,9 Гц).

[0434]

Пример 341

N-((2S,3S)-1-((3-фторазетидин-1-ил)карбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0435]

A) (2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбонилхлорид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-

ил)метансульфонамида (101 мг) и ТГФ (2 мл) при 0°C добавляют бис трихлорметил)карбонат (62,3 мг) и DIPEA (67,8 мг). Смесь перемешивают при 0°C в течение 15 минут и затем реакционный раствор концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (152 мг).

МС: $[M+H]^+$ 411,2.

[0436]

B) N-((2S,3S)-1-((3-fluoroazetidin-1-ил)карбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси (2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбонихлорида (50 мг) и ТГФ (1 мл) при комнатной температуре добавляют гидрохлорид 3-фторазетидина (19,3 мг) и DIPEA (33,5 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и полученное твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (37,8 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,80-1,98 (1H, м), 2,02-2,19 (1H, м), 2,70-2,79 (1H, м), 2,82 (3H, с), 2,92 (1H, дд, J=13,8, 6,2 Гц), 3,12-3,25 (1H, м), 3,32-3,39 (1H, м), 3,55-3,74 (1H, м), 3,75-4,01 (3H, м), 4,03-4,19 (1H, м), 4,28 (1H, д, J=6,4 Гц), 5,00-5,37 (1H, м), 7,11-7,23 (1H, м), 7,25-7,32 (1H, м), 7,32-7,39 (1H, м), 7,43-7,55 (5H, м), 7,58 (1H, с).

[0437]

Пример 342

N-((2S,3S)-1-((3,3-дифторазетидин-1-ил)карбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида 3,3-дифторазетидина (22,4 мг), DIPEA (33,5 мг) и ТГФ (0,5 мл) при комнатной температуре добавляют смесь (2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбонилхлорида (50 мг) и ТГФ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и полученное твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (28,4 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,84-2,02 (1H, м), 2,07-2,20 (1H, м), 2,74 (1H, дд, J=13,4, 7,4 Гц), 2,84 (3H, с), 2,87-2,99 (1H, м), 3,16-3,27 (1H, м), 3,32-3,42 (1H, м), 3,76-3,90 (1H, м), 3,99 (2H, тд, J=13,1, 10,6 Гц), 4,20 (2H, тд, J=13,3, 10,6 Гц), 4,31 (1H, д, J=6,6 Гц), 7,12-7,23 (1H, м), 7,24-7,31 (1H, м), 7,31-7,38 (1H, м), 7,43-7,55 (5H, м), 7,58 (1H, с).

[0438]

Пример 343

N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-1-((2-метилазетидин-1-ил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида 2-метилазетидина (46,5 мг), DIPEA (112 мг) и ТГФ (0,5 мл) при комнатной температуре добавляют смесь (2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбонилхлорида (50 мг) и ТГФ (0,5 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. К смеси добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (31,1 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,03-1,24 (3H, м), 1,55-1,94 (2H, м), 1,97-2,23 (2H, м), 2,68-2,89 (4H, м), 2,90-3,05 (1H, м), 3,14 (1H, т, J=8,9 Гц), 3,23-3,39 (1H, м), 3,40-3,75 (1H, м), 3,75-3,91 (2H, м), 3,97-4,40 (2H, м), 7,13-7,23 (1H, м), 7,23- 7,41 (2H, м), 7,44-7,63 (6H, м).

[0439]

Пример 344

N-((2S,3S)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0440]

A) N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)-1-((1- гидроксициклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (101 мг), 1- гидроксициклобутанкарбоновой кислоты (38,1 мг) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (156 мг) и DIPEA (106 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг).

МС: $[M+H]^+$ 431,1.

[0441]

B) N-((2S,3S)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)-1-((1-гидроксициклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (49,5 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (27,2 мг), XPhos Pd G3 (2,91 мг), 1M водного раствора

трикалийфосфата (0,344 мл) и ТГФ (2 мл) перемешивают при 70°C в течение 1 часа. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и полученное твердое вещество собирают фильтрацией с гексаном с получением указанного в заголовке соединения (33,2 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,16-1,37 (2H, м), 1,57-1,72 (1H, м), 1,82-1,97 (2H, м), 2,08 (1H, уш.с), 2,35-2,47 (2H, м), 2,63-2,75 (3H, м), 2,75-2,86 (1H, м), 2,91-3,04 (1H, м), 3,45-3,67 (2H, м), 3,75-3,93 (1H, м), 4,33-4,72 (1H, м), 5,71-6,02 (1H, м), 7,20 (1H, тт, J=9,2, 2,3 Гц), 7,37 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,39-7,47 (3H, м), 7,48-7,57 (2H, м), 7,65 (1H, с).

[0442]

Пример 345

N-((2S,3S)-1-(азетидин-илкарбонил)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0443]

A) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (101 мг) и ТГФ (2 мл) при 0°C добавляют бис(трихлорметил)карбонат (64,9 мг) и DIPEA (70,6 мг). Смесь перемешивают при 0°C в течение 15 минут и затем концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют ТГФ (2 мл) и азетидин (46,8 мг) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (78,4 мг).

МС: $[M+H]^+$ 416,2.

[0444]

B) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-1-(азетидин-илкарбонил)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (46,8 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (26,6 мг), XPhos Pd G3 (2,85 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (0,337 мл) и ТГФ (2 мл) перемешивают при 70°C в течение 1 часа. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток

очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и кристаллизуют полученное твердое вещество из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (35,8 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,83-2,14 (4H, м), 2,69-2,80 (1H, м), 2,83 (3H, с), 2,86-2,97 (1H, м), 3,09-3,21 (1H, м, J=9,5 Гц), 3,34 (1H, уш.с), 3,61 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,79 (3H, д, J=8,0 Гц), 4,28 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,15-7,26 (1H, м), 7,29-7,34 (1H, м), 7,34-7,40 (1H, м), 7,44 (2H, дд, J=9,5, 2,3 Гц), 7,48 (1H, уш.с), 7,53 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,60 (1H, с).

[0445]

Пример 346

N-((2S,3S)-1-((1-цианоциклобутил)карбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (30 мг), 1-цианоциклобутанкарбоновой кислоты (11,7 мг) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (44,5 мг) и DIPEA (30,2 мг). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и полученное твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (28,7 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,58-1,75 (1H, м), 1,94-2,11 (2H, м), 2,14-2,25 (1H, м), 2,37-2,48 (3H, м), 2,52- 2,59 (1H, м), 2,71-2,83 (4H, м), 3,01 (1H, дд, J=13,6, 6,4 Гц), 3,37-3,45 (1H, м), 3,48-3,61 (1H, м), 3,85-4,05 (1H, м), 4,46 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,09-7,23 (1H, м), 7,26-7,38 (2H, м), 7,42-7,56 (4H, м), 7,58-7,67 (2H, м).

[0446]

Пример 347

N-((2S,3S)-1-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илкарбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (30,3 мг) и ТГФ (2 мл) при 0°C добавляют бис(трихлорметил)карбонат (18,7 мг) и DIPEA (20,4 мг). Смесь перемешивают при 0°C в течение 20 минут и затем концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют ТГФ (2 мл), гидрохлорид 5-азаспиро[2.3]гексана (37,7 мг) и DIPEA (81 мг) и перемешивают полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизуют полученное твердое вещество из смеси

этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (27,2 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,38-0,52 (4H, м), 1,80-1,97 (1H, м), 2,03-2,20 (1H, м), 2,68-2,79 (1H, м), 2,85 (3H, с), 2,88-2,98 (1H, м), 3,13-3,25 (1H, м), 3,26-3,38 (1H, м), 3,64 (2H, д, J=8,0 Гц), 3,80 (1H, уш.с), 3,86 (2H, д, J=8,0 Гц), 4,23-4,41 (1H, м), 7,11-7,24 (1H, м), 7,25-7,31 (1H, м), 7,32-7,39 (1H, м), 7,43 -7,55 (5H, м), 7,55-7,60 (1H, м).

[0447]

Пример 348

N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

[0448]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг), ТЕА (126 мг) и ТГФ (3 мл) при комнатной температуре добавляют этансульфонилхлорид (128 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и разбавляют этилацетатом. Нерастворимое вещество удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг).

МС: $[M+H]^+$ 454,2.

[0449]

B) трет-Бутил-(2S,3S)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-((2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (240 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (125 мг), $(A\text{-}taPhos)_2PdCl_2$ (35,5 мг), карбоната калия (146 мг), DME (2,4 мл) и воды (0,8 мл) перемешивают в атмосфере азота при 90°C в течение 30 минут. Смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг).

МС: $[M+H]^+$ 488,2.

[0450]

C) Дигидрохлорид N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (240 мг) и метанола (1 мл) при комнатной температуре добавляют 4М раствор соляной кислоты в циклопентилметиловом эфире (4 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и затем концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (226 мг).

МС: $[M+H]^+$ 388,2.

[0451]

D) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3 ил)этансульфонамид

К смеси дигидрохлорида N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (70 мг), DIPEA (79 мг) и ТГФ (5 мл) при 0°C добавляют раствор бис(трихлорметил)карбоната (36,1 мг) в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение 20 минут и затем концентрируют. К полученному остатку добавляют ТГФ (5 мл) и азетидин (43,4 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,10-1,22 (3H, м), 1,70-1,89 (1H, м), 1,93-2,16 (3H, м), 2,83-3,21 (5H, м), 3,23 -3,30 (1H, м), 3,56-3,70 (2H, м), 3,76-3,93 (3H, м), 4,27-4,40 (1H, м), 7,33-7,44 (1H, м), 7,47-7,55 (2H, м), 7,57-7,70 (2H, м).

[0452]

Пример 349

N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0453]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилат

Рацемат (848 мг) трет-бутил-цис-3-амино-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата разделяют с помощью ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK AD (AK001), 50 мм ID × 500 мм L, производства Daicel Chemical Industries, подвижная фаза: гексан/этанол=850/150) с получением указанного в заголовке соединения (352 мг) (фракция с меньшим временем удерживания).

МС: $[M+H-tBu]^+$ 316,9.

[0454]

B) трет-Бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (349 мг), TEA (189 мг) и ТГФ (3,3 мл) при комнатной температуре добавляют метансульфонилхлорид (129 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем выливают в воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (386 мг).

МС: $[M+H-Boc]^+$ 350,9.

[0455]

C) трет-Бутил-(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (380 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (236 мг), XPhos Pd G3 (35,6 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (2,53 мл) и ТГФ (9 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°C в течение 1 часа. Смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением кристаллов. Кристаллы собирают фильтрацией и промывают смесью диизопропиловый эфир-гексан с получением указанного в заголовке соединения (353 мг).

МС: $[M-H]^-$ 465,0.

[0456]

D) N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (349 мг) и толуола (3,8 мл) при комнатной температуре добавляют ТФУК (3,8 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом. Смесь подщелачивают до pH=8 с помощью карбоната калия и экстрагируют смесью этилацетат-ТГФ. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (283 мг).

МС: $[M+H]^+$ 367,2.

[0457]

E) N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид а(68 мг), ТЕА (75 мг) и ТГФ (1,6 мл) при комнатной температуре добавляют 2,2-диметилпропаноилхлорид (67,1 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляют к водному раствору гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью этилацетат-ТГФ. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (68,9 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,25 (9H, с), 1,95-2,04 (1H, м), 2,28-2,39 (1H, м), 2,53 (3H, с), 2,92-3,08 (2H, м), 3,64-3,71 (2H, м), 3,92-4,05 (1H, м), 4,65-4,75 (2H, м), 7,03-7,11 (1H, м), 7,15-7,26 (2H, м), 7,27-7,32 (2H, м), 7,36-7,45 (1H, м), 7,53 (1H, тд, J=7,1, 1,7 Гц).

[0458]

Пример 350

N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (66 мг), TEA (54,7 мг) и ТГФ (1,6 мл) при комнатной температуре добавляют циклобутанкарбонилхлорид (42,7 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляют к водному раствору гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью этилацетат-ТГФ. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением кристаллов. Кристаллы собирают фильтрацией и промывают смесью диизопропиловый эфир-гексан с получением указанного в заголовке соединения (49,9 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,67-2,40 (8H, м), 2,57-3,22 (6H, м), 3,27-3,77 (2H, м), 3,94-4,08 (1H, м), 4,26-4,64 (1H, м), 4,75-4,83 (1H, м), 7,03-7,12 (1H, м), 7,14-7,24 (2H, м), 7,27-7,34 (2H, м), 7,36-7,50 (2H, м).

[0459]

Пример 351

N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-метилциклопропил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К раствору N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (66 мг), 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты (23,4 мг), DIPEA (46,6 мг) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (103 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляют к водному раствору гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью этилацетат-ТГФ. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (54,5 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,46-0,61 (2H, м), 0,71-0,80 (1H, м), 0,94-1,03 (1H, м), 1,25 (3H, с), 1,88-2,02 (1H, м), 2,27-2,39 (1H, м), 2,70 (3H, с), 2,91-2,99 (1H, м), 3,05 (1H, дд, J=14,2, 7,4 Гц), 3,58-3,76 (2H, м), 3,94-4,06 (1H, м), 4,66 (1H, д, J=6,5 Гц), 4,77 (1H, дд, J=9,3, 4,4 Гц), 7,03-7,11 (1H, м), 7,17 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,20-7,25 (1H, м), 7,27-7,44 (4H, м).

[0460]

Пример 352

N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (68 мг), DIPEA (48,0 мг) и ТГФ (1,6 мл) при 0°C добавляют бис(трихлорметил)карбонат (44,1 мг). Смесь перемешивают при 0°C в течение 20 минут и

затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют ТГФ (1,6 мл) и к раствору при комнатной температуре добавляют азетидин (63,6 мг). Смесь перемешивают при 70°C в течение 20 минут, добавляют к водному раствору гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью этилацетат-ТГФ. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,89-2,01 (1H, м), 2,13-2,26 (3H, м), 2,68 (3H, с), 2,90-2,99 (1H, м), 3,02-3,11 (1H, м), 3,24-3,41 (2H, м), 3,80-4,06 (5H, м), 4,53 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,64 (1H, дд, J=9,1, 3,4 Гц), 7,03-7,11 (1H, м), 7,16-7,25 (2H, м), 7,27-7,33 (2H, м), 7,36-7,44 (2H, м).

[0461]

Пример 364

N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

[0462]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бромбензил)пирролидин-1-карбоксилата (3,2 г), ТЕА (1,37 г) и ТГФ (50 мл) при комнатной температуре добавляют этансульфонилхлорид (1,39 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Нерастворимое вещество удаляют фильтрацией и промывают этилацетатом. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Полученное масло кристаллизуют из этилацетата и разбавляют гексаном. Осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (3,46 г).

МС: $[M+H-Boc]^+$ 347,2.

[0463]

B) трет-Бутил-(2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г), фенилбороновой кислоты (0,409 г), XPhos Pd G3 (0,057 г), 1M водного раствора трикалийфосфата (6,71 мл) и ТГФ (20 мл) перемешивают при 70°C в течение 1,5 часа. Смесь концентрируют. Остаток распределяют между этилэтилацетатом и водой и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Экстракт промывают 1M водным раствором гидроксида натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан и собирают осадок фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (714 мг).

МС: $[M+H-Boc]^+$ 345,3.

[0464]

C) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-3-((этилсульфонило)амина)пирролидин-1-карбоксилата (714 мг), 4М раствора соляной кислоты в этилацетате (5 мл) и этилацетата (10 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляют этилацетатом и затем осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (576 мг).

МС: $[M+H]^+$ 345,3.

[0465]

D) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

Смесь гидрохлорида N-((2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (576 мг), DIPEA (391 мг) и ТГФ (10 мл) по каплям добавляют к смеси бис(трихлорметил)карбоната (359 мг) и ТГФ (10 мл), полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и затем концентрируют. Остаток распределяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток смешивают с ТГФ (10 мл) и к смеси при комнатной температуре добавляют азетидин (432 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. К смеси добавляют азетидин (432 мг), перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут и затем концентрируют. Полученный остаток распределяют между этилацетатом и 1М соляной кислотой и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученные кристаллы перекристаллизовывают из смеси этил этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (453 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,18 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,75-1,92 (1H, м), 2,08-2,24 (3H, м), 2,73-2,97 (3H, м), 3,16 -3,42 (3H, м), 3,80-3,97 (3H, м), 4,02 (2H, кв, J=8,0 Гц), 4,32 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,46-4,55 (1H, м), 7,27-7,49 (6H, м), 7,51 (1H, с), 7,55-7,62 (2H, м).

[0466]

Пример 366

(2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-N-диметил-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксамид

[0467]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (1,73 г), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (0,947 г), карбоната калия (1,11 г), $(A\text{-}taPhos)_2PdCl_2$ (0,135 г), DME (20 мл) и воды (4 мл) перемешивают при 70°C в течение 2 часов. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,74 г).

МС: $[M+Na]^+$ 489,3.

[0468]

B) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (1,74 г), 4M раствора соляной кислоты в CPME (18,7 мл) и метанола (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (1,47 г).

МС: $[M+H]^+$ 367,2.

[0469]

C) (2S,3S)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-N, N-диметил-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (1,47 г) и ТГФ (20 мл) при комнатной температуре добавляют TEA (1,29 г) и диметилкарбамоилхлорид (0,589 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, к смеси добавляют насыщенный раствор соли и концентрируют полученную смесь при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,49 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,03-2,11 (2H, м), 2,63-2,72 (1H, м), 2,73 (3H, с), 2,85 (6H, с), 3,23-3,38 (2H, м), 3.56-3.65 (1H, м), 3,85-3,93 (1H, м), 4,41-4,50 (1H, м), 4,69 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,73-6,81 (1H, м), 7,06-7,15 (2H, м), 7,32-7,41 (3H, м), 7,49 (1H, с).

[0470]

Пример 373

(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

[0471]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (1,20 г), TEA (0,651 г), DMAP (0,118 г) и ТГФ (11,5 мл) при комнатной

температуре добавляют этансульфонилхлорид (0,620 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой 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 с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,43 г).

МС: $[M-H]^-$ 463,1.

[0472]

B) трет-Бутил-(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (465 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (280 мг), XPhos Pd G3 (42,3 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (3,00 мл) и ТГФ (11 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (449 мг).

МС: $[M-H]^-$ 479,2.

[0473]

C) N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (444 мг) и толуола (4,8 мл) при комнатной температуре добавляют ТФУК (4,8 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом. Смесь подщелачивают до pH=8 с помощью карбоната калия и экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (341 мг).

МС: $[M+H]^+$ 381,2.

[0474]

D) (2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбонилхлорид

К смеси N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (215 мг), DIPEA (146 мг) и ТГФ (4,8 мл) при 0°C добавляют

бис(трихлорметил)карбонат (134 мг). Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 минут, а затем при комнатной температуре в течение 10 минут. Смесь выливают в воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан), полученные кристаллы собирают фильтрацией и промывают смесью диизопропиловый эфир/гексан с получением указанного в заголовке соединения (223 мг).

МС: $[M-H]^-$ 441,1.

[0475]

E) (2S,3S)-2-(2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

К смеси (2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбонилхлорида (110 мг) и ТГФ (1,9 мл) при комнатной температуре добавляют 2М раствор диметиламина в ТГФ (0,373 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем при 70°C в течение 10 минут. Смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (97,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, т, J=7,4 Гц), 2,06-2,20 (2H, м), 2,79 (6H, с), 2,81-2,95 (3H, м), 3,00-3,10 (1H, м), 3,28 (1H, дд, J=10,3, 8,4, 4,4 Гц), 3,62 (1H, дт, J=10,3, 7,9 Гц), 3,88-3,98 (1H, м), 4,48-4,59 (2H, м), 7,02-7,10 (1H, м), 7,16 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,20-7,25 (1H, м), 7,26-7,31 (2H, м), 7,32-7,43 (2H, м).

[0476]

Пример 387

N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (60 мг), 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (22,2 мг), DIPEA (42,3 мг) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (93 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, затем реакционную смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (63,8 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,41 (3H, с), 1,43 (3H, с), 1,89-2,01 (1H, м), 2,29-2,41 (1H, м), 2,66 (3H, с), 2,91-3,00 (1H, м), 3,06-3,16 (1H, м), 3,68 (2H, уш.с), 3,84 (1H, уш.с), 3,97-4,10 (1H, м), 4,74 (2H, уш.с), 7,07 (1H, тдд, J=8,4, 2,6, 1,0 Гц), 7,16-7,25 (2H, м), 7,26-7,33 (2H, м), 7,36-7,45 (2H, м).

[0477]

Пример 389

N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

К смеси N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (59 мг), 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (21,0 мг), DIPEA (40,1 мг) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (88 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, затем выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и полученную смесь экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (62,4 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,22 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,40 (3H, с), 1,42 (3H, с), 1,85-1,99 (1H, м), 2,28-2,41 (1H, м), 2,86 (2H, кв, J=7,4 Гц), 2,95 (1H, дд, J=15,0, 3,9 Гц), 3,08-3,19 (1H, м), 3,67 (2H, уш.с), 3,83-4,06 (2H, м), 4,56 (1H, уш.с), 4,73 (1H, уш.с), 7,07 (1H, тдд, J=8,4, 2,6, 1,0 Гц), 7,15-7,25 (2H, м), 7,27-7,32 (2H, м), 7,36-7,44 (2H, м).

[0478]

Пример 395

N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3'5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0479]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (450 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (315 мг), XPhos Pd G3 (42,2 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (2,99 мл) и ТГФ (11 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (482 мг).

МС: $[M-H]^-$ 483,2.

[0480]

B) N-((2S,3S)-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (477 мг) и толуола (5,2 мл) при комнатной температуре добавляют ТФУК (5,2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем при охлаждении льдом выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь подщелачивают до pH=8 с помощью карбоната калия и экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (339 мг).

МС: $[M+H]^+$ 385,2.

[0481]

C) N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3’, 5’-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-((2S,3S)-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (60 мг), 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (21,1 мг), DIPEA (40,3 мг) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (89 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, затем выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (63,1 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,40 (3H, с), 1,42 (3H, с), 1,91-2,03 (1H, м), 2,30-2,42 (1H, м), 2,70 (3H, с), 2,89 -2,97 (1H, м), 3,10 (1H, дд, J=14,0, 8,0 Гц), 3,63-3,84 (3H, м), 3,96-4,07 (1H, м), 4,68-4,84 (2H, м), 6,82 (1H, тт, J=8,9, 2,3 Гц), 7,02-7,10 (2H, м), 7,19 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,26-7,31 (1H, м), 7,44 (1H, т, J=6,7 Гц).

[0482]

Пример 399

(2S,3S)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметил-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксамид

[0483]

A) (2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (340 мг) и MeOH (1 мл) при комнатной температуре добавляют 4M раствор соляной кислоты в CPME (3,65 мл). Смесь перемешивают в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении.

Полученный остаток смешивают с ТГФ (4 мл). К смеси при комнатной температуре добавляют ТЕА (739 мг) и диметилкарбамоилхлорид (393 мг). Смесь перемешивают при 70°С в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляют насыщенный раствор соли и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Экстракт сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (327 мг).

МС: $[M+H]^+$ 436,2.

[0484]

В) (2S,3S)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметил-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксамид

Смесь (2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамида (70,4 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (38,2 мг), XPhos Pd G3 (4,10 мг), 1М водного раствора трикалийфосфата (0,484 rtiL) и ТГФ (2 мл) перемешивают при 70°С в течение 1,5 часа. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (62,0 мг).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,20 (3Н, т, J=7,3 Гц), 1,82-1,98 (1Н, м), 2,02-2,19 (1Н, м), 2,58 (6Н, с), 2,68 (1Н, дд, J=14,1, 9,2 Гц), 2,91 (1Н, дд, J=13,4, 5,7 Гц), 2,96-3,06 (2Н, м), 3,07-3,18 (1Н, м), 3,54-3,65 (1Н, м), 3,76 (1Н, т, J=6,1 Гц), 4,35-4,47 (1Н, м), 7,13-7,21 (1Н, м), 7,23-7,32 (3Н, м), 7,33-7,41 (2Н, м), 7,51 (1Н, д, J=6,8 Гц).

[0485]

Пример 402

N-((2S,3S)-1-изобутирил-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси N-((2S,3S)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (60 мг), ТЕА (47,4 мг) и ТГФ (1,4 мл) при комнатной температуре добавляют 2-метилпропаноилхлорид (33,3 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат), полученное твердое вещество собирают фильтрацией и промывают смесью диизопропиловый эфир/гексан с получением указанного в заголовке соединения (56,7 мг).

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,56-1,12 (6Н, м), 1,86-2,05 (1Н, м), 2,31-2,43 (1Н, м), 2,54-3,21 (6Н, м), 3,42-3,79 (2Н, м), 3,96-4,10 (1Н, м), 4,36-4,68 (1Н, м), 4,72-4,80 (1Н, м), 6,77-6,86 (1Н, м), 6,98-7,53 (5Н, м).

[0486]

Пример 404

N-((2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

[0487]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (0,529 г), XPhos Pd G3 (0,057 г), 1M водного раствора трикалийфосфата (6,71 мл) и ТГФ (20 мл) перемешивают при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,08 г).

MC: $[M+H-Boc]^+$ 381,3.

[0488]

B) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (1,10 г) и этилацетата (5 мл) при комнатной температуре добавляют 4M раствор соляной кислоты в этилацетате (11,2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество собирают фильтрацией с этилацетатом и сушат с получением указанного в заголовке соединения (875 мг).

MC: $[M+H]^+$ 381,3.

[0489]

C) N-((2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (100 мг), 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (32,5 мг), DIPEA (62,0 мг) и ДМФА(1 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (137 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, к реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) и перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке

соединения (60,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,33 (9H, м), 1,80-2,24 (2H, м), 2,61-3,21 (4H, м), 3,38-3,93 (3H, м), 4,31-4,52 (1H, м), 4,95-5,37 (1H, м), 7,20 (1H, тт, J=9,3, 2,3 Гц), 7,30-7,54 (6H, м), 7,65 (1H, с).

[0490]

Пример 417

N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид

[0491]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-(((фторметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (1,24 г), DIPEA (0,859 г) и ТГФ (11 мл) при 0°C добавляют фторметансульфонилхлорид (0,484 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,49 г).

МС: $[M-H]^-$ 466,9.

[0492]

B) N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-(((фторметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (1,48 г) и толуола (16 мл) при комнатной температуре добавляют ТФУК (16 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом. Смесь подщелачивают до pH=8 с помощью карбоната калия и экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ (3:1). Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,09 г).

МС: $[M+H]^+$ 368,9.

[0493]

C) N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид

К смеси N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамида (556 мг), 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (204 мг), DIPEA (389 мг) и ДМФА (10 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (859 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 часов, затем реакционную

смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество собирают фильтрацией и промывают простым диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (627 мг).

МС: $[M+H]^+$ 455,0.

[0494]

D) N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамида (73 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (44,9 мг), XPhos Pd G3 (6,79 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (0,481 мл) и ТГФ (1,6 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (57,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,42 (3H, с), 1,43 (3H, с), 1,85-2,02 (1H, м), 2,29-2,40 (1H, м), 2,95-3,04 (1H, м), 3,13 (1H, дд, J=14,0, 8,0 Гц), 3,62-3,88 (3H, м), 4,03-4,12 (1H, м), 4,59-4,82 (2H, м), 4,85-5,06 (2H, м), 7,04-7,12 (1H, м), 7,17-7,25 (2H, м), 7,27-7,34 (2H, м), 7,36-7,45 (2H, м).

[0495]

Пример 421

N-((2S,3S)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид

[0496]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-(((фторметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бромбензил)пирролидин-1-карбоксилата (1,22 г), DIPEA (0,888 г) и ТГФ (12 мл) при 0°C добавляют фторметансульфонилхлорид (0,501 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часа, выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,46 г).

МС: $[M+H\text{-}Boc]^+$ 350,9.

[0497]

B) N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-(((фторметил)сульфонил)амин)пирролидин-1-карбоксилата (1,45 г) и толуола (15,5 мл) при комнатной температуре добавляют ТФУК (15,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом. Смесь подщелачивают до pH=8 с помощью карбоната калия и экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (693 мг).

МС: $[M+H]^+$ 350,9.

[0498]

C) N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид

К смеси N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамида (692 мг), 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (267 мг), DIPEA (509 мг) и ДМФА (13 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (1,12 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 часов, затем выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (788 мг).

МС: $[M+H]^+$ 437,0.

[0499]

D) N-((2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-1- фторметансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамида (71 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (51,3 мг), XPhos Pd G3 (6,87 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (0,487 мл) и ТГФ (1,6 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (41,4 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,43 (6H, уш.с), 1,83-1,99 (1H, м), 2,26-2,39 (1H, м), 2,98-3,19 (2H, м), 3,73 (3H, уш.с), 4,03-4,13 (1H, м), 4,55-5,04 (4H, м), 6,79 (1H, тт, J=8,9, 2,3 Гц), 7,05-7,14 (2H, м), 7,31-7,51 (4H, м).

[0500]

Пример 423

1-Фтор-N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамида (73 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (50,6 мг), XPhos Pd G3 (6,79 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (0,481 мл) и ТГФ (1,6 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (44,4 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,41 (3H, с), 1,43 (3H, с), 1,89-2,03 (1H, м), 2,30-2,41 (1H, м), 2,93-3,01 (1H, м), 3,12 (1H, дд, J=14,0, 7,6 Гц), 3,63-3,83 (3H, м), 4,02-4,13 (1H, м), 4,65-4,86 (2H, м), 4,87-5,08 (2H, м), 6,82 (1H, тт, J=8,9, 2,5 Гц), 7,01-7,10 (2H, м), 7,21 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,27-7,32 (1H, м), 7,41-7,48 (1H, м).

[0501]

Пример 424

1,1-Дифтор-N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3 ил)метансульфонамид

[0502]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-(((дифторметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (1,33 г), 2,6-ди-трет-бутилпиридина (1,50 г) и ТГФ (11 мл) при -78°C добавляют дифторметансульфонилхлорид (1,07 г). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа, затем выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (955 мг).

МС: $[M-H]^-$ 484,9.

[0503]

B) N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)-1,1-дифторметансульфонамид

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-(((дифторметил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (949 мг) и толуола (10,2 мл) при комнатной температуре добавляют ТФУК (10,2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом. Смесь подщелачивают до pH=8 с

помощью карбоната калия и экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (643 мг).

МС: $[M+H]^+$ 386,9.

[0504]

C) N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-1,1-дифторметансульфонамид

К смеси N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)-1,1-дифторметансульфонамида (639 мг), 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (223 мг), DIPEA (427 мг) и ДМФА (11 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (941 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 часов, затем выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (702 мг).

МС: $[M+H]^+$ 473,0.

[0505]

D) 1,1-Дифтор-N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-1,1-дифторметансульфонамида (76 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (50,7 мг), XPhos Pd G3 (6,80 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (0,482 мл) и ТГФ (1,6 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (63,6 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,42 (3H, с), 1,43 (3H, с), 1,88-2,03 (1H, м), 2,36-2,42 (1H, м), 2,94-3,02 (1H, м), 3,13 (1H, дд, J=14,0, 7,8 Гц), 3,64-3,80 (3H, м), 4,11-4,22 (1H, м), 4,75 (1H, уш.с), 5,10 (1H, уш.с), 6,04 (1H, т, J=54,0 Гц), 6,83 (1H, тт, J=8,9, 2,3 Гц), 7,01-7,09 (2H, м), 7,21 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,26-7,32 (1H, м), 7,43 (1H, т, J=6,4 Гц).

[0506]

Пример 428

N-((2S,3S)-2-((3'-хлор-2,5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0507]

A) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-((бром-2-фторбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилату (5 г) при комнатной температуре добавляют 4М раствор соляной кислоты в этилацетате (22,2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 часов и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывают простым диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (4,11 г).

МС: $[M+H]^+$ 351,1.

[0508]

B) N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (4,11 г), 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (1,32 г) и ДМФА (40 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (4,84 г) и TEA (4,29 г). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем к реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,30 г).

МС: $[M+H]^+$ 437,2.

[0509]

C) N-((2S,3S)-2-((3'-хлор-2,5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (70 мг), (3 хлор-5-фторфенил)бороновой кислоты (41,9 мг), XPhos Pd G3 (4,06 мг), 1М водного раствора трикалийфосфата (0,480 мил) и ТГФ (2 мл) перемешивают при 70°С в течение 1 часа. Реакционную смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан), а затем очищают с помощью ВЭЖХ (С18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (содержащий 0,1% ТФУК)). К полученной фракции добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (19 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,27 (6Н, м), 1,96-2,06 (1Н, м), 2,08-2,25 (1Н, м), 2,55-2,73 (1Н, м), 2,91 (3Н, с), 2,95-3,12 (1Н, м), 3,42-3,98 (3Н, м), 4,56-4,71 (1Н, м), 4,92-5,39 (1Н, м), 7,05-7,20 (1Н, м), 7,29-7,53 (6Н, м).

[0510]

Пример 431

N-((2S,3S)-2-((3'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

[0511]

A) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида

К трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилату (847 мг)при комнатной температуре добавляют 4M раствор соляной кислоты в этилацетате (8 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (527 мг).

MC: $[M+H]^+$ 364,9.

[0512]

B) N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (727 мг), 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (227 мг) и ДМФА (5 мл)при комнатной температуре добавляют HATU (1,03 г) и TEA (549 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем к реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (569 мг).

MC: $[M+H]^+$ 451,0.

[0513]

C) N-((2S,3S)-2-((3'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (60 мг), (3- хлорфенил)бороновой кислоты (31,2 мг), XPhos Pd G3 (3,38 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (0,399 мл) и ТГФ (2 мл) перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан), а затем очищают с помощью ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (содержащий 0,1% ТФУК)). К полученной фракции добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (38 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,03-1,17 (6H, м), 1,18-1,23 (3H, м), 1,99-2,23 (2H,

м), 2,54-2,67 (1H, м), 2,95 -3,11 (3H, м), 3,62-3,83 (2H, м), 3,84-3,98 (1H, м), 4,53-4,73 (1H, м), 4,89-5,04 (1H, м), 7,07-7,17 (1H, м), 7,26-7,39 (2H, м), 7,41-7,52 (4H, м), 7,54-7,62 (1H, м).

[0514]

Пример 435

N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (70 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (36,7 мг), XPhos Pd G3 (3,94 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (0,465 мл) и ТГФ (3 мл) перемешивают при 70°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь распределяют между этилацетатом и водой и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученный твердый продукт перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан/вода с получением указанного в заголовке соединения (65,9 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,24 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,39 (3H, с), 1,41 (3H, с), 1,87-2,01 (1H, м), 2,28-2,43 (1H, м), 2,79-2,98 (3H, м), 3,05-3,18 (1H, м), 3,68 (2H, уш.с), 3,83 (1H, уш.с), 3,90-4,05 (1H, м), 4,50-4,63 (1H, м), 4,75 (1H, уш.с), 6,74-6,90 (1H, м), 6,98-7,11 (2H, м), 7,14-7,22 (1H, м), 7,24-7,32 (1H, м), 7,36-7,47 (1H, м).

[0515]

Пример 437

N-((2S,3S)-2-((3'-хлор-2,5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (70 мг), (3- хлор-5-фторфенил)бороновой кислоты (40,6 мг), XPhos Pd G3 (3,94 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (0,465 мл) и ТГФ (3 мл) перемешивают при 70°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь распределяют между этилацетатом и водой и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан/вода с получением указанного в заголовке соединения (10 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,24 (3H, т, J=6,8 Гц), 1,40 (3H, с), 1,41 (3H, уш.с), 1,82-2,04 (1H, м), 2,25-2,44 (1H, м), 2,77-3,01 (3H, м), 3,05-3,23 (1H, м), 3,68 (2H, уш.с), 3,81 (1H, уш.с), 3,90-4,08 (1H, м), 4,39-4,58 (1H, м), 4,75 (1H, уш.с), 7,04-7,22 (3H, м), 7,23-7,35

(2H, м), 7,37-7,47 (1H, м).

[0516]

Пример 439

N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид

[0517]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((циклопропилсульфонил) амин)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (1 г), TEA (0,542 г), DMAP (0,327 г) и ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляют циклопропансульфонилхлорид (0,753 г). Смесь перемешивают при 50°C в течение 3,5 часов и затем к реакционной смеси добавляют этилацетат. Нерастворимое вещество удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г).

MC: $[M+H-Boc]^+$ 377,1.

[0518]

B) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамида

К трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((циклопропилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилату (722 мг) при комнатной температуре добавляют 4M раствор соляной кислоты в этилацетате (7,56 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (617 мг).

MC: $[M+H]^+$ 377,1.

[0519]

C) N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамида (607 мг), 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (183 мг) и ДМФА (10 мл) при комнатной температуре добавляют HATU (837 мг) и TEA (445 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем к реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (527 мг).

MC: $[M+H]^+$ 463,1.

[0520]

D) N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамида (73,3 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (37,5 мг), XPhos Pd G3 (4,02 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (0,475 мл) и ТГФ (3 мл) перемешивают при 70°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь распределяют между этилацетатом и водой и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (35,8 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,83-0,98 (2H, м), 1,10 (2H, уш.с), 1,38 (3H, уш.с), 1,40 (3H, уш.с), 1,93-2,14 (2H, м), 2,25-2,45 (1H, м), 2,80-2,99 (1H, м), 3,05-3,23 (1H, м), 3,71 (2H, уш.с), 3,86 (1H, уш.с), 3,95-4,06 (1H, м), 4,78 (1H, уш.с), 4,96 (1H, д, J=7,1 Гц), 6,81 (1H, т, J=8,4 Гц), 6,99-7,11 (2H, м), 7,12-7,20 (1H, м), 7,22-7,31 (1H, м), 7,40 (1H, уш.с),

[0521]

Пример 362

N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

[0522]

A) (2S,3S)-2-((3’,5’-дифтор[бифенил]-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбонилхлорид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (1,0 г), DIPEA (0,620 г) и ТГФ (30 мл) при 0°C добавляют бис(трихлорметил)карбонат (0,569 г) в ТГФ (5 мл). После перемешивания при 0°C в течение 10 минут смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 часов. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток растирают с этилацетатом и удаляют нерастворимое вещество фильтрацией. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,06 г).

МС: $[M-H]^-$ 441,2.

[0523]

B) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-(3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

К смеси (2S,3S)-2-((3’,5’-дифтор[бифенил]-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбонилхлорида (500 мг), азетидина (129 мг) и ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляют TEA (343 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, затем разбавляют ТГФ и удаляют нерастворимое вещество фильтрацией. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток

очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) и перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (380 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,18-1,28 (3H, м), 1,75-1,90 (1H, м), 2,08-2,25 (3H, м), 2,81-2,99 (3H, м), 3,16 (1H, дд, J=14,0, 4,9 Гц), 3,26-3,43 (2H, м), 3,80-4,08 (5H, м), 4,36 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,43-4,53 (1H, м), 6,78 (1H, тт, J=8,9, 2,3 Гц), 7,07-7,17 (2H, м), 7,31-7,43 (3H, м), 7,46-7,50 (1H, м).

[0524]

Пример 372

N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

Азетидин (244 мг) добавляют к перемешиваемой смеси (2S,3S)-2-(2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбонилхлорида (632 мг) и ТГФ (6 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 минут реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/этанол с получением указанного в заголовке соединения (416 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,23 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,82-1,97 (1H, м), 2,08-2,30 (3H, м), 2,78-2,91 (2H, м), 2,92 -3,06 (2H, м), 3,22-3,40 (2H, м), 3,74-4,02 (5H, м), 4,46-4,61 (2H, м), 7,03-7,11 (1H, м), 7,14-7,25 (2H, м), 7,26-7,44 (4H, м).

[0525]

Пример 377

(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((диметилсульфамоил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

[0526]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((диметилсульфамоил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

Диметилсульфамоилхлорид (2,31 г) при комнатной температуре добавляют к смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (2,5 г), ТЕА (1,36 г), ДМАП (0,982 г) и ТГФ (25 мл). После перемешивания при 50°C в течение 4 часов реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г).

МС: $[M+H-Boc]^+$ 380,0.

[0527]

B) Гидрохлорид диамида N'-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)-N, N-диметилсерной кислоты

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((диметилсульфамоил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (2,4 г) и 4М раствора соляной кислоты в этилацетате (12,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в сухой атмосфере ($CaCl_2$ пробирка) в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток промывают диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,78 г).

МС: $[M+H]^+$ 379,9.

[0528]

C) (2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((диметилсульфамоил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

К смеси гидрохлорида диамида N'-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)-N, N-диметилсерной кислоты (1,78 г), TEA (4,32 г) и ТГФ (20 мл) при комнатной температуре добавляют диметилкарбамоилхлорид (2,30 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г).

МС: $[M+H]^+$ 451,0.

[0529]

D) (2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((диметилсульфамоил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

Смесь (2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((диметилсульфамоил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамида (600 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (242 мг), XPhos Pd G3 (16,9 мг), 1М водного растворв трикалийфосфата (3,99 мл) и ТГФ (6 мл) перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Водную фазу удаляют, органический слой концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и полученное твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (562 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,03-2,23 (2H, м), 2,73 (6H, с), 2,76 (6H, с), 2,85-2,93 (1H, м), 2,94-3,03 (1H, м), 3,20-3,32 (1H, м), 3,53-3,67 (1H, м), 3,81-3,92 (1H, м), 4,48 (Lh, д, J=8,1 Гц), 4,54-4,62 (1H, м), 7,01 -7,08 (1H, м), 7,12-7,18 (1H, м), 7,20-7,26 (2H, м), 7,27-7,43 (3H, м).

[0530]

Пример 407

(2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-3-((этилсульфонил)амино)-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамид

К перемешиваемой смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (293 мг), DIPEA (298 мг) и ТГФ (3 мл) при

комнатной температуре добавляют метокси(метил)карбамоилхлорид (143 мг). Спустя 15 минут реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли, очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (302 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,19 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,83-1,94 (1H, м), 2,06-2,23 (1H, м), 2,72-2,94 (3H, м), 2,98 (3H, с), 3,17-3,27 (1H, м), 3,42-3,52 (1H, м), 3,55 (3H, с), 3,60-3,70 (1H, м), 3,86-4,02 (1H, м), 4,40 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,52-4,68 (1H, м), 7,27-7,62 (9H, м).

[0531]

Пример 441

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

[0532]

A) N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

HATU (374 мг) добавляют к смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (318 мг), оксетан-2-карбоновой кислоты (100 мг), TEA (415 мг) и ДМФА (6 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/диизопропиловый эфир/гексан с получением указанного в заголовке соединения (244 мг).

МС: $[M+H]^+$ 435,2.

[0533]

B) N-{(2S,3S)-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илкарбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (76,5 мг), (3,5- дифторфенил)бороновой кислоты (41,6 мг), XPhos Pd G3 (4,46 мг), 1M водного растворв трикалийфосфата (0,527 мл) и ТГФ (3 мл) перемешивают при 70°C в течение 1,5 часа. Смесь распределяют между этилацетатом и водой и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением твердого вещества. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (42,4 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,82-1,98 (1H, м), 2,25-2,63 (2H, м), 2,69-3,03 (5H, м), 3,06-3,16 (1H, м), 3,25-3,81 (2H, м), 3,93-4,58 (3H, м), 4,62-5,25 (3H, м), 6,76-7,55 (6H, м).

[0534]

Пример 450

N-[(2S,3S)-2-[(2,3'дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-1-фторциклопропан-1-сульфонамид

[0535]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-3-((циклопропилсульфонил)амино)-2-((2,3'-дифтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((циклопропилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (1,17 г), (3-фторфенил)бороновой кислоты (0,514 г), XPhos Pd G3 (0,207 г), 1M водного раствора трикалийфосфата (7,35 мл) и ТГФ (10 мл) перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Смесь выливают в воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,02 г).

МС: $[M+H-Boc]^+$ 393,1.

[0536]

B) трет-Бутил-(2S,3S)-2-((2,3'-дифтор[бифенил]-3-ил)метил)-3-(((1-фторциклопропил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-((циклопропилсульфонил)амино)-2-((2,3'-дифтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (156 мг) и ТГФ (3 мл) при -78°C по каплям добавляют 2,6 M раствор н-бутиллития (0,268 мл). После перемешивания при -78°C в течение 1 часа к реакционном смеси по каплям добавляют раствор N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (120 мг) в ТГФ (1 мл). Смесь перемешивают при 0°C в атмосфере азота в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония и затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (81,9 мг).

МС: $[M+H-Boc]^+$ 411,3.

[0537]

C) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)-1-фторциклопропансульфонамида

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-((2,3'-дифтор[бифенил]-3-ил)метил)-3-(((1-фторциклопропил)сульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (81,9 мг) и этилацетата (0,5 мл) при комнатной температуре добавляют 4M раствор соляной кислоты в этилацетате (0,802 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (57,0

мг).

МС: $[M+H]^+$ 411,3.

[0538]

D) N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-1-фторциклопропан-1-сульфонамид

Смесь гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)-1-фторциклопропансульфонамида (447 мг), DIPEA (1,29 г) и ТГФ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К суспензии при 0°C по каплям добавляют 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-илацетат (198 мг) и перемешивают полученную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляют воду (2 мл) и 4М водный раствор гидроксида лития (2,00 мл) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляют насыщенным раствором соли и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан), а затем препаративной ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (содержащий 0,1% ТФУК)). Целевую фракцию нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Твердое вещество кристаллизуют из смеси этанол/вода с получением указанного в заголовке соединения (140 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,14-1,52 (10H, м), 1,79-2,03 (1H, м), 2,28-2,42 (1H, м), 2,91-3,04 (1H, м), 3,11-3,26 (1H, м), 3,52-3,95 (3H, м), 4,07-4,24 (1H, м), 4,69-5,06 (2H, м), 7,03-7,10 (1H, м), 7,15-7,25 (2H, м), 7,27-7,44 (4H, м).

[0539]

Пример 456

N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

[0540]

A) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-((2-фтор [бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (0,698 г), фенилбороновой кислоты (0,238 г), XPhos Pd G3 (0,019 г), 2М водного раствора трикалийфосфата (2,25 мл) и ТГФ (3 мл) перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Водную фазу удаляют и органический слой концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением твердого вещества. 4М раствор соляной кислоты в этилацетате (7,50 мл) добавляют при комнатной температуре к перемешиваемой смеси твердого продукта (694 мг) и этилацетата (2 мл). Спустя 18 часов реакционную смесь концентрируют в вакууме и собирают твердый продукт фильтрацией

с получением указанного в заголовке соединения (568 мг).

МС: $[M+H]^+$ 363,3.

[0541]

B) N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2-фтор[1, 1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}этансульфонамид

К перемешиваемой смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((2-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (568 мг), бис(трихлорметил)карбоната (254 мг) и ТГФ (6 мл) при 0°C добавляют DIPEA (368 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением масла. К перемешиваемой смеси полученного масла (603 мг) и ТГФ (7 мл) при комнатной температуре добавляют азетидин (243 мг). Смесь перемешивают в течение 30 минут и затем концентрируют реакционную смесь в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество кристаллизуют из смеси гексан/этанол с получением указанного в заголовке соединения (516 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,21 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,82-1,96 (1H, м), 2,06-2,28 (3H, м), 2,76-2,90 (2H, м), 2,93-3,08 (2H, м), 3,20-3,40 (2H, м), 3,82 (2H, кв, J=7,8 Гц), 3,88-4,06 (3H, м), 4,52 (1H, д, J=6,6 Гц), 4,58-4,65 (1H, м), 7,13-7,20 (1H, м), 7,27-7,33 (1H, м), 7,33-7,39 (2H, м), 7,41-7,48 (2H, м), 7,49-7,56 (2H, м).

[0542]

Пример 457

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

[0543]

A) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (1,67 г), 4M раствора соляной кислоты в этилацетате (20 мл) и этилацетат (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляют этилацетатом и осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (1,37 г).

МС: $[M+H]^+$ 385,2.

[0544]

B) N-{(2S,3S)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил]метансульфонамид

HATU (67,8 мг) добавляют к смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (50 мг), 3-гидрокси-2,2-диметилпропановой кислоты (18,2 мг), DIPEA (77 мг) и ДМФА (1 мл) при комнатной

температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 7 часов реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) с получением масла. Масло кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (24,7 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,18 (3H, с), 1,19 (3H, с), 1,86-2,11 (1H, м), 2,31-2,47 (1H, м), 2,31-2,47 (1H, м), 2,72 (3H, с), 2,86 (1H, дд, J=13,8, 5,5 Гц), 3,06 (1H, дд, J=13,4, 7,4 Гц), 3,15-3,25 (1H, м), 3,28-3,39 (1H, м), 3,53 (1H, дд, J=10,8, 6,2 Гц), 3,64-3,73 (2H, м), 3,89-4,08 (1H, м), 4,56-4,68 (1H, м), 4,75-4,84 (1H, м), 6,77-6,87 (1H, м), 7,01-7,13 (2H, м), 7,15-7,26 (2H, м), 7,38-7,47 (1H, м).

[0545]

Пример 459

N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-1-фторметансульфонамид

[0546]

A) Гидрохлорид бензил-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)карбамата

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бромбензил)пирролидин-1-карбоксилата (10,7 г), 2M водного раствора гидроксида натрия (19 мл) и ТГФ (100 мл) при 0°C добавляют бензилхлорформиат (5,98 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. К смеси полученного остатка и этилацетата (20 мл) добавляют 4M раствор соляной кислоты в этилацетате (75 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток растирают с этилацетатом и осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (12,8 г).

МС: $[M+H]^+$ 389,0.

[0547]

B) Бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)карбамат

К смеси бензил-((2S,3S)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)карбамата (5 г) и ТГФ (100 мл) при 0°C добавляют бис(трихлорметил)карбонат (2,79 г) и DIPEA (3,04 г). После перемешивания при 0°C в течение 20 минут смесь концентрируют в вакууме. К остатку добавляют ТГФ (100 мл) и азетидин (5,36 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом

магния и концентрируют в вакууме. Твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/диизопропиловый эфир с получением указанного в заголовке соединения (4,74 г).

МС: $[M+H]^+$ 472,1.

[0548]

C) Бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((3'-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)карбамат

Смесь бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)карбамата (1,4 г), (3-фторфенил)бороновой кислоты (0,539 г), XPhos Pd G3 (0,038 г), 1M водного раствора трикалийфосфата (8,89 мл) и ТГФ (20 мл) перемешивают при 70°C в течение 5 часов. После охлаждения нерастворимое вещество удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, фильтрают через NH-силикагель и концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество промывают этилацетатом и диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г).

МС: $[M+H]^+$ 488,2.

[0549]

D) ((2S,3S)-3-амино-2-((3'-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-ил)(азетидин-1-ил)метанон

Смесь бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((3'-фтор [бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)карбамата (1,25 г), 10% палладия на угле (0,12 г), этанола (20 мл) и ТГФ (20 мл) гидрируют под давлением баллона при комнатной температуре в течение 1 часа. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг).

МС: $[M+H]^+$ 354,0.

[0550]

E) N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-1-фторметансульфонамид

К смеси ((2S,3S)-3-амино-2-((3'-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-ил)(азетидин-1-ил)метанона (100 мг) и ТГФ (2 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (47,5 мг) и фторметансульфонилхлорид (41,3 мг). После перемешивания в течение 30 минут смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (58 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,86-2,00 (3H, м), 2,02-2,16 (1H, м), 2,70-2,82 (1H, м), 2,85-2,95 (1H, м), 3,10 -3,21 (1H, м), 3,32-3,38 (1H, м), 3,52-3,64 (2H, м), 3,72-3,88 (3H, м), 4,20-4,31 (1H, м), 5,17-5,50 (2H, м), 7,14-7,22 (1H, м), 7,26-7,30 (1H, м), 7,33-7,39 (1H, м), 7,46-7,58 (5H, м), 8,22 (1H, уш.с).

[0551]

Пример 460

N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[([1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-1-фторметансульфонамид

[0552]

A) Бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-([бифенил]-3-илметил)пирролидин-3-ил)карбамат

Смесь бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-(3-бромбензил)пирролидин-3-ил)карбамата (1,4 г), фенилбороновой кислоты (0,470 г), XPhos Pd G3 (0,038 г), 1M водного раствора трикалийфосфата (8,89 мл) и ТГФ (20 мл) перемешивают при 70°C в течение 5 часов. После охлаждения нерастворимое вещество удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, пропускают через NH силикагель и концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество промывают этилацетатом и диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,08 г).

MC: $[M+H]^+$ 470,2.

[0553]

B) ((2S,3S)-3-амино-2-([бифенил]-3-илметил)пирролидин-1-ил) (азетидин-1-ил)метанон

Смесь бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-([бифенил]-3-илметил)пирролидин-3-ил)карбамата (1,08 г), 10% палладия на угле (0,10 г), этанола (20 мл) и ТГФ (20 мл) гидрируют с давлением баллона при комнатной температуре в течение 1 часа. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг).

MC: $[M+H]^+$ 336,1.

[0554]

C) N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[([1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-1-фторметансульфонамид

К смеси ((2S,3S)-3-амино-2-([бифенил]-3-илметил)пирролидин-1-ил)(азетидин-1-ил)метанона (100 мг) в ТГФ (2 мл) при 0°C добавляют DIPEA (50,1 мг) и фторметансульфонилхлорид (43,5 мг). После перемешивания в течение 30 минут смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (98 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,85-1,99 (3H, м), 2,03-2,14 (1H, м), 2,69-2,79 (1H, м), 2,85-2,95 (1H, м), 3,12- 3,20 (1H, м), 3,31-3,39 (1H, м), 3,52-3,67 (2H, м), 3,71-3,87 (3H, м), 4,19-4,29 (1H, м), 5,18-5,46 (2H, м), 7,21-7,29 (1H, м), 7,31-7,38 (2H, м), 7,42-7,50 (3H, м), 7,51-7,55 (1H, м), 7,64-7,72 (2H, м), 8,22 (1H, уш.с).

[0555]

Пример 462

N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3'-фтор[1 1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид

К смеси ((2S,3S)-3-амино-2-((3'-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-ил)(азетидин-1-ил)метанона (200 мг) и ТГФ (4 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (95 мг), DMAP (69,1 мг) и циклопропансульфонилхлорид (88 мг). После перемешивания в течение 10 часов смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/диизопропиловый эфир с получением указанного в заголовке соединения (221 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,77-1,00 (4H, м), 1,88-2,03 (3H, м), 2,03-2,16 (1H, м), 2,37-2,48 (1H, м), 2,70- 2,81 (1H, м), 2,88-2,97 (1H, м), 3,13-3,23 (1H, м), 3,33-3,39 (1H, м), 3,53-3,65 (2H, м), 3,72-3,86 (3H, м), 4,21-4,30 (1H, м), 7,13-7,23 (1H, м), 7,26-7,39 (2H, м), 7,45-7,61 (6H, м).

[0556]

Пример 463

N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[([1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропансульфонамид

К смеси ((2S,3S)-3-амино-2-([бифенил]-3-илметил)пирролидин-ил)(азетидин-1-ил)метанона (200 мг) и ТГФ (4 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (100 мг), ДМАП (14,6 мг) и циклопропансульфонилхлорид (92 мг). После перемешивания в течение ночи смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/диизопропиловый эфир с получением указанного в заголовке соединения (228 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,79-0,99 (4H, м), 1,87-2,01 (3H, м), 2,02-2,15 (1H, м), 2,38-2,47 (1H, м), 2,69 -2,79 (1H, м), 2,87-2,98 (1H, м), 3,12-3,22 (1H, м), 3,32-3,39 (1H, м), 3.51-3.67 (2H, м), 3,72-3,84 (3H, м), 4,20-4,30 (1H, м), 7,22-7,29 (1H, м), 7,30-7,39 (2H, м), 7,41-7,49 (3H, м), 7,50-7,57 (2H, м), 7,62 7,71 (2H, м).

[0557]

Пример 466

N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-1-фторметансульфонамид

[0558].

A) трет-Бутил-(2S,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(3-бром-2-

фторбензил)пирролидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-амино-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (1,43 г), 2М водного раствора гидроксида натрия (2,30 мл) и ТГФ (20 мл) при 0°С добавляют бензилхлорформиат (0,719 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,03 г).

МС: $[M+H-Boc]^+$ 407,0.

[0559]

B) Гидрохлрид бензил-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)карбамата

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (1,94 г) и 4М раствора соляной кислоты в этилацетате (9,58 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток растирают с этилацетатом и осадок собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (1,54 г).

МС: $[M+H]^+$ 407,0.

[0560]

C) Бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)карбамат

К смеси гидрохлорида бензил-((2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)карбамата (1,54 г) и ТГФ (30 мл) при 0°С добавляют бис(трихлорметил)карбонат (0,824 г) и DIPEA (0,897 г). После перемешивания при 0°С в течение 20 минут смесь концентрируют в вакууме. К остатку добавляют ТГФ (30 мл) и азетидин (0,991 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Твердое вещество кристаллизуют из этилацетата/диизопропилового эфира с получением указанного в заголовке соединения (1,64 г).

МС: $[M+H]^+$ 490,1.

[0561]

D) Бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2-фтор [бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)карбамат

Смесь бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)карбамата (600 мг), фенилбороновой кислоты (194 мг), XPhos Pd G3 (15,5 мг), 1М водного раствора трикалийфосфата (3,67 мл) и ТГФ (20 мл) перемешивают при 70°С в течение 5 часов. После охлаждения нерастворимое вещество

удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, пропускают через NH силикагель и концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество промывают этилацетатом и диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (500 мг).

МС: $[M+H]^+$ 488,2.

[0562]

E) ((2S,3S)-3-амино-2-((2-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-ил)(азетидин-1-ил)метанон

Смесь бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)карбамата (500 мг), 10% палладия на угле (50 мг), этанола (20 мл) и ТГФ (20 мл) гидрируют с давлением баллона при комнатной температуре в течение 1 часа. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (360 мг).

МС: $[M+H]^+$ 354,0.

[0563]

F) N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-1-фторметансульфонамид

К смеси ((2S,3S)-3-амино-2-((2-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-ил)(азетидин-1-ил)метанона (100 мг) и ТГФ (2 мл) при 0°C добавляют DIPEA (47,5 мг) и фторметансульфонилхлорид (41,3 мг). После перемешивания в течение 30 минут смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (98 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,90-2,19 (4H, м), 2,60-2,71 (1H, м), 2,86-2,97 (1H, м), 3,09-3,20 (1H, м), 3,32-3,39 (1H, м), 3,43-3,53 (2H, м), 3,66-3,77 (2H, м), 3,80-3,89 (1H, м), 4,34-4,46 (1H, м), 5,22-5,55 (2H, м), 7,13-7,20 (1H, м), 7,25-7,34 (2H, м), 7,35-7,42 (1H, м), 7,44-7,51 (2H, м), 7,52-7,57 (2H, м), 8,15 -8,34 (1H, м).

[0564]

Пример 467

N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-1-фторметансульфонамид

[0565]

A) Бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)карбамат

Смесь бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-(3-бром-2-фторбензил)пирролидин-3-ил)карбамата (600 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (223 мг), XPhos Pd G3 (15,5 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (3,67 мл) и ТГФ (20 мл) перемешивают при 70°C в течение 5 часов. После охлаждения нерастворимое

вещество удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток экстрагируют смесью этилацетат/ТГФ. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, пропускают через NH силикагель и концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество промывают этилацетатом и диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (475 мг).

МС: $[M+H]^+$ 506,2.

[0566]

B) ((2S,3S)-3-амино-2-((2,3'-дифтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-ил)(азетидин-1-ил)метанон

Смесь бензил-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)карбамат (475 мг), 10% палладия на угле (0,47 г), этанола (20 мл) и ТГФ (20 мл) гидрируют с давлением баллона при комнатной температуре в течение 1 часа. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг).

МС: $[M+H]^+$ 372,1.

[0567]

C) N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}-1-фторметансульфонамид

К смеси ((2S,3S)-3-амино-2-((2,3'-дифтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-ил)(азетидин-1-ил)метанона (100 мг) и ТГФ (2 мл) при 0°C добавляют DIPEA (45,2 мг) и фторметансульфонилхлорид (39,3 мг). После перемешивания в течение 30 минут смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (80 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,85-2,21 (4H, м), 2,60-2,70 (1H, м), 2,88-2,99 (1H, м), 3,08-3,18 (1H, м), 3,32- 3,39 (1H, м), 3,42-3,52 (2H, м), 3,65-3,76 (2H, м), 3,78-3,91 (1H, м), 4,34-4,45 (1H, м), 5,22-5,56 (2H, м), 7,15-7,28 (2H, м), 7,29-7,42 (4H, м), 7,48-7,57 (1H, м), 8,15-8,36 (1H, м).

[0568]

Пример 471

N-[(2S,3S)-2-[([1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклобутанкарбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (100 мг), циклобутанкарбоновой кислоты (31,5 мг), HATU (120 мг) и ДМФА (1 мл) при 0°C добавляют TEA (80 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат). Остаток кристаллизуют из смеси этилацетат/диизопропиловый эфир с получением указанного в заголовке соединения (75 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,91-1,30 (5H, м), 1,38-2,36 (8H, м), 2,63-3,31 (5H, м), 3,38-3,88 (2H, м), 3,99 -4,39 (1H, м), 7,12-7,68 (9H, м).

[0569]

Пример 474

(2S,3S)-3-[(этансульфонил)амино]-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамид

[0570]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-3-((этилсульфонил)амино)-2-((3'-фтор [бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бромбензил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (671 мг), (3-фторфенил)бороновой кислоты (273 мг), XPhos Pd G3 (38,1 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (4,50 мл) и ТГФ (7,5 мл) перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Смесь концентрируют в вакууме для удаления ТГФ и остаток экстрагируют этилацетатом. Органический слой концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (690 мг).

МС: $[M-H]^-$ 461,3.

[0571]

B) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-((3'-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида

4M раствор соляной кислоты в этилацетате (7,46 мл) при комнатной температуре добавляют к перемешиваемой смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-((этилсульфонил)амино)-2-((3'-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (0,690 г) и этилацетата (3 мл). Спустя 1 час полученный твердый продукт собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (508 мг).

МС: $[M+H]^+$ 363,2.

[0572]

C) (2S,3S)-3-((этилсульфонил)амино)-2-((3'-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбонилхлорид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3'-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (508 мг), бис(трихлорметил)карбоната (302 мг) и ТГФ (6 мл) при 0°C добавляют DIPEA (329 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут реакционную смесь концентруют в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (542 мг).

МС: $[M-H]^-$ 423,2.

[0573]

D) (2S,3S)-3-[(этансульфонил)амино]-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамид

DIPEA (330 мг) при комнатной температуре добавляют к перемешиваемой смеси (2S,3S)-3-((этилсульфонил)амино)-2-((3'-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбонилхлорида (271 мг), гидрохлорида N-метоксиметанамина (124 мг) и ТГФ (3 мл). После перемешивания при 60°C в течение 2 часов реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят насыщенным раствором соли и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением продукта в виде твердого вещества. Твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (248 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,23 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,80-1,92 (1H, м), 2,09-2,23 (1H, м), 2,86 (2H, кв, J=7,3 Гц), 2,90-2,97 (1H, м), 2,98 (3H, с), 3,14-3,22 (1H, м), 3,42-3,52 (1H, м), 3,56 (3H, с), 3,60-3,70 (1H, м), 3,89-4,01 (1H, м), 4,35 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,53-4,66 (1H, м), 6,98-7,07 (1H, м), 7,27-7,45 (6H, м), 7,50 (1H, с).

[0574]

Пример 475

(2S,3S)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

Смесь (2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((диметилсульфамоил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамида (650 мг), фенилбороновой кислоты (228 мг), XPhos Pd G3 (18,3 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (4,32 мл) и ТГФ (3,6 мл) перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Смесь разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (NH, этилацетат/гексан). Твердое вещество кристаллизуют из этилацетат/гексана с получением указанного в заголовке соединения (560 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,05-2,22 (2H, м), 2,71 (6H, с), 2,77 (6H, с), 2,84-2,92 (1H, м), 2,96-3,07 (1H, м), 3,20-3,30 (1H, м), 3,55-3,66 (1H, м), 3,82-3,91 (1H, м), 4,31-4,42 (1H, м), 4,54-4,63 (1H, м), 7,11-7,19 (1H, м), 7,26-7,39 (3H, м), 7,40-7,47 (2H, м), 7,48-7,56 (2H, м).

[0575]

Пример 476

(2S,3S)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-N, N-диметил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамид

Смесь (2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((диметилсульфамоил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамида (650 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (296 мг), XPhos Pd G3 (18,3 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (4,32 мл) и ТГФ (3,6

мл) перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Смесь разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (600 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,03-2,21 (2H, м), 2,75 (6H, с), 2,77 (6H, с), 2,83-2,93 (1H, м), 2,94-3,04 (1H, м), 3,20-3,32 (1H, м), 3,54-3,65 (1H, м), 3,81-3,92 (1H, м), 4,30-4,40 (1H, м), 4,52-4,63 (1H, м), 6,76-6,84 (1H, м), 7,02-7,10 (2H, м), 7,13-7,20 (1H, м), 7,21-7,25 (1H, м), 7,34-7,41 (1H, м).

[0576]

Пример 477

(2S,3S)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамид

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (500 мг), TEA (607 мг) и ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляют N-метокси-N-метилкарбамоилхлорид (310 мг). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 минут. Смесь разбавляют с помощью ТГФ и осадок удаляют фильтрацией. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (467 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,78-1,93 (1H, м), 2,11-2,27 (1H, м), 2,85-3,00 (6H, м), 3,07- 3,18 (1H, м), 3,41-3,53 (1H, м), 3,57 (3H, с), 3,59-3,72 (1H, м), 3,90-4,03 (1H, м), 4,39 (1H, д, J=9,1 Гц), 4,55-4,65 (1H, м), 6,77 (1H, тт, J=8,9, 2,3 Гц), 7,07-7,18 (2H, м), 7,31-7,43 (3H, м), 7,45-7,52 (1H, м).

[0577]

Пример 479

1-Фтор-N-[(2S,3S)-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]циклопропан-1-сульфонамид

[0578]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-3-((циклопропилсульфонил)амино)-2-((2-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((циклопропилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг), фенилбороновой кислоты (153 мг), XPhos Pd G3 (8,87 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (3,14 мл) и ТГФ (2 мл) перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Смесь выливают в воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографией на

силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (490 мг).

МС: $[M+H-Boc]^+$ 375,1.

[0579]

B) 1-Фтор-N-[(2S,3S)-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]циклопропан-1-сульфонамид

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-((циклопропилсульфонил)амино)-2-((2-фтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (490 мг) и ТГФ (4 мл)по каплям при -78°C добавляют 2,6 М раствор н-бутиллития в гексане (1,39 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 минут к реакционной смеси по каплям добавляют смесь N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (488 мг) и ТГФ (4 мл). Смесь перемешивают при 0°C в атмосфере азота в течение 1 часа. Смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Смесь остатка (280 мг) и 4М раствора соляной кислоты в этилацетате (2,84 мл) перемешивают при комнатной температуре в сухой атмосфере ($CaCl_2$) в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме. Смесь остатка (244 мг), DIPEA (737 мг) и ТГФ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К суспензии по каплям при 0°C добавляют 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-илацетат (113 мг)и перемешивают полученную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. К полученному раствору добавляют 4М водный раствор гидроксида лития (1,14 мл) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляют насыщенным раствором соли и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: вода ацетонитрил (содержащий 0,1% ТФУК)). Целевую фракцию нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (20 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,27 (6H, м), 1,35-1,64 (4H, м), 2,03-2,29 (2H, м), 2,57-2,70 (1H, м), 2,98 -3,09 (1H, м), 3,66-3,96 (2H, м), 3,98-4,09 (1H, м), 4,58-4,76 (1H, м), 4,90-5,06 (1H, м), 7,03-7,18 (1H, м), 7,21-7,33 (2H, м), 7,34-7,41 (1H, м), 7,42-7,48 (2H, м), 7,49-7,57 (2H, м), 8,35 (1H, уш.с).

[0580]

Пример 480

1-Фтор-N-{(2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} циклопропан-1-сульфонамид

[0581]

A) трет-Бутил-(2S,3S)-3-((циклопропилсульфонил)амино)-2-((2,3',5'-трифтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((циклопропилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (248 мг), XPhos Pd G3 (44,3 мг), 1M водного раствора трикалийфосфата (3,14 мл) и ТГФ (2 мл) перемешивают при 70°C в течение 2 часов. Смесь выливают в воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (488 мг).

МС: $[M-H]^-$ 509,2.

[0582]

B) 1-Фтор-N-{(2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}циклопропан-1-сульфонамид

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-3-((циклопропилсульфонил)амино)-2-((2,3',5'-трифтор[бифенил]-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (453 мг) и ТГФ (6 мл) по каплям при -78°C добавляют 2,6 M раствор н-бутиллития в гексане (1,19 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 минут к реакционной смеси по каплям добавляют смесь N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (699 мг) и ТГФ (12 мл). Смесь медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в атмосфере азота в течение ночи. Смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Смесь остатка и 4M раствора соляной кислоты в CPME (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток растирают с этилацетатом и полученное твердое вещество собирают фильтрацией. К смеси остатка, DIPEA (143 мг) и ТГФ (5 мл) по каплям добавляют 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-илацетат (43,8 мг) при комнатной температуре и перемешивают полученную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляют воду (2 мл) и 4M водный раствор гидроксида лития (0,443 мл) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляют насыщенным раствором соли и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: вода (содержащая 10 мМ NH_4HCO_3)/ацетонитрил). Целевую фракцию концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8,1 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,30-1,54 (10H, м), 1,85-2,12 (1H, м), 2,29-2,48 (1H, м), 2,84-3,03 (1H, м), 3,08-3,30 (1H, м), 3,59-3,94 (3H, м), 4,14 (1H, дт, J=11,7, 7,2 Гц), 4,79 (1H,

уш.с), 6,82 (1H, тт, J=9,0, 2,4 Гц), 6,99 -7,10 (2H, м), 7,11-7,22 (2H, м), 7,22-7,31 (1H, м), 7,38 (1H, т, J=6,2 Гц).

[0583]

Пример 482

N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

[0584]

A) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (5,69 г) и MeOH (10 мл) при комнатной температуре добавляют 4M раствор соляной кислоты в этилацетате (35,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и полученное твердое вещество растирают в порошок с диизопропиловым эфиром. Осадок собирают фильтрацией, промывают диизопропиловым эфиром и сушат с получением указанного в заголовке соединения (4,87 г).

МС: $[M+H]^+$ 381,3.

[0585]

B) N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

Смесь гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (4,87 г), DIPEA (7,55 г) и ТГФ (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К суспензии при 0°C по каплям добавляют 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-илацетат (2,31 г) и перемешивают полученную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляют воду (30 мл), 2-пропанол (10 мл) и 4M водный раствор гидроксида лития (14,6 мл) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляют 4M водный раствор гидроксида лития (4,38 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляют насыщенным раствором соли и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Остаток кристаллизуют из смеси этанол/вода с получением указанного в заголовке соединения (4,75 г) в форме его гидрата.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,22 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,33-1,47 (6H, м), 1,80-2,03 (1H, м), 2,27-2,42 (1H, м), 2,78-2,92 (2H, м), 2,96 (1H, дд, J=14,4, 5,5 Гц), 3,13 (1H, дд, J=14,4, 7,6 Гц), 3,66 (2H, уш.с), 3,90 (1H, уш.с), 3,94-4,06 (1H, м), 4,55 (1H, уш.с), 4,73 (1H, уш.с), 7,04-7,11 (1H, м), 7,16-7,21 (1H, м), 7,21-7,25 (1H, м), 7,27-7,33 (2H, м), 7,35-7,44 (2H, м).

Элементный анализ. Вычислено для $C_{23}H_{28}F_2N_2O_4S \cdot 0,3H_2O$: C 58,53; H 6,11; N 5,94. Найдено: C 58,42; H 6,35; N 6,00.

[0586]

Пример 483

N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (8,5 г), DIPEA (13,1 г) и ТГФ (81 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К суспензии по каплям при 0°C добавляют 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-илацетат (3,99 г) и перемешивают при указанной температуре в течение ночи. К смеси добавляют воду (53,9 мл) и 4M водный раствор гидроксида лития (25,2 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным раствором соли и пропускают через слой силикагеля. Раствор очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Полученный продукт кристаллизуют из смеси этанол/вода с получением указанного в заголовке соединения (5,27 г) в форме гидрата.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,04-1,19 (6H, м), 1,90-2,07 (1H, м), 2,11-2,23 (1H, м), 2,59-2,70 (1H, м), 2,85- 2,95 (3H, м), 2,95-3,10 (1H, м), 3,69-3,99 (3H, м), 4,50-4,68 (1H, м), 5,00 (1H, с), 7,08-7,18 (1H, м), 7,21-7,51 (6H, м).

Элементный анализ. Вычислено для $C_{24}H_{27}F_3N_2O_5S \cdot 1{,}5H_2O$: C 53,11; H 5,67; N 5,63. Найдено: C 53,19; H 5,65; N 5,61.

[0587]

Пример 484

N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

[0588]

A) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-(3-бром-2-фторбензил)-3-((этилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (10 г), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (5,09 г), трикалийфосфата (13,7 г), ТГФ (50 мл) и воды (30 мл) добавляют XPhos PD G3 (0,273 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 70°C в течение 1 часа. После концентрирования в вакууме остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением масла. К смеси полученного масла и этилацетата (10 мл) с перемешиванием при комнатной температуре добавляют 4M раствор соляной кислоты в этилацетат (53,7 мл). Спустя 18 часов реакционную смесь концентрируют в вакууме, твердое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (8,81 г).

MC: $[M+H]^+$ 399,3.

[0589]

B) Гидрохлорид N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-

трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида

Смесь N-((2S,3S)-2-((2,3'5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (8,81 г), DIPEA (7,85 г) и ТГФ (100 мл) перемешивают при комнатной температурн в течение 30 минут. К полученной суспензии при 0°C по каплям добавляют 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-илацетат (4,00 г). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре к смеси добавляют воду (10 мл) и 4М водный раствор гидроксида лития (25,3 мл). Спустя 48 часов смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) и кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (8,71 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,24 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,39 (3H, с), 1,41 (3H, с), 1,83-2,03 (1H, м), 2,23-2,43 (1H, м), 2,83-2,97 (3H, м), 3,12 (1H, дд, J=14,0, 7,5 Гц), 3,58-3,76 (2H, м), 3,84 (1H, уш.с), 3,91-4,07 (1H, м), 4,45-4,63 (1H, м), 4,67-4,89 (1H, м), 6,77-6,87 (1H, м), 6,99-7,10 (2H, м), 7,16-7,22 (1H, м), 7,26-7,30 (1H, м), 7,37-7,46 (1H, м).

N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3'5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид (550 мг) кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (400 мг).

т.пл. 139°C

[0590]

Пример 485

N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

[0591]

A) Гидрохлорид N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида

К смеси трет-бутил-(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (1,77 г) и этилацетата (20 мл) при комнатной температуре добавляют 4М раствор соляной кислоты в этилацетате (28,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем при 60°C в течение 1 часа. После выпаривания твердое вещество собирают фильтрацией с диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,44 г).

МС: $[M+H]^+$ 367,0.

[0592]

B) (2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил) метил хлорид)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбонил

К смеси гидрохлорида N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамида (492 мг), бис(трихлорметил)карбонатв (217 мг) и ТГФ (6 мл) при 0°C добавляют DIPEA (316 мг). После перемешивания при комнатной температуре в

течение 30 минут реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (548 мг).

МС: $[M-H]^-$ 427,2.

[0593]

C) N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид

Азетидин (209 мг) добавляют при комнатной температуре к перемешиваемой смеси (2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбонилхлорида (524 мг) и ТГФ (6 мл). После перемешивания в течение 30 минут реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетат/EtOH с получением указанного в заголовке соединения (404 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,87-2,00 (1H, м), 2,09-2,32 (3H, м), 2,69 (3H, с), 2,91-2,99 (1H, м), 3,01-3,10 (1H, м), 3,24-3,41(2H, м), 3,84 (2H, кв, J=7,8 Гц), 3,90-4,07 (3H, м), 4,53 (1H, д, J=6,5 Гц), 4,68 (1H, д, J=6,6 Гц), 7,01-7,11 (1H, м), 7,14-7,25 (2H, м), 7,27-7,33 (2H, м), 7,35-7,46 (2H, м).

[0594]

Пример 486

(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид (200 мг) перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (152 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,26 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,99-2,26 (2H, м), 2,80 (6H, с), 2,81-2,96 (3H, м), 2,99-3,12 (1H, м), 3,28 (1H, дд, J=10,4, 8,3, 4,4 Гц), 3,61 (1H, дт, J=10,4, 7.7 Гц), 3,87-3,98 (1H, м), 4,44 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,50-4,60 (1H, м), 7,01-7,10 (1H, м), 7,12-7,19 (1H, м), 7,20-7,31 (3H, м), 7,32-7,44 (2H, м).

[0595]

Пример 487

(2S,3S)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметил-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксамид

(2S,3S)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметил-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксамид (137 мг) кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (115 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,99-2,10 (1H, м), 2,11-2,24 (1H, м), 2,79 (6H, с), 2,83-3,10 (4H, м), 3,23-3,34 (1H, м), 3,56-3,66 (1H, м), 3,89-3,98 (1H, м), 4,43 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,50-4,59 (1H, м), 6,76- 6,85 (1H, м), 7,00-7,09 (2H, м), 7,12-7,21 (1H, м),

7,22-7,25 (1H, м), 7,35- 7,43 (1H, м).

[0596]

Пример 488

N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид

Смесь N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамида (1,00 г) и диизопропилового эфира (15 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 6 дней. Осадок собирают фильтрацией и сушат с получением указанного в заголовке соединения (0,973 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,22 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,36-1,46 (6H, м), 1,80-2,03 (1H, м), 2,28-2,43 (1H, м), 2,76-2,91 (2H, м), 2,96 (1H, дд, J=14,5, 4,6 Гц), 3,13 (1H, дд, J=14,4, 7,2 Гц), 3,66 (2H, уш.с), 3,89 (1H, уш.с), 3,94 -4,05 (1H, м), 4,54 (1H, уш.с), 4,73 (1H, уш.с), 7,04-7,11 (1H, м), 7,16-7,21 (1H, м), 7,21-7,25 (1H, м), 7,27 -7,33 (2H, м), 7,35-7,45 (2H, м).

т.пл. 89°C

[0597]

Соединения примеров представлены в приведенных ниже таблицах. МС в таблицах означает значение, фактически полученное в результате измерения. Соединения примеров 2-18, 20-23, 25, 26, 28-63, 65-74, 77-80, 82-87, 90-92, 94-99, 102-15, 118-121, 123-177, 179-205, 207, 208, 211, 212, 215-226, 228-253, 257, 260, 263-265, 267, 268, 270-292, 295-298, 301, 302, 325-327, 329-332, 334-337, 353-361, 363, 365, 367-371, 374-376, 378-386, 388, 390-394, 396-398, 400, 401, 403, 405, 406, 408-416, 418-420, 422, 425-427, 429, 430, 432-434, 436, 438, 440, 442-449, 451-455, 458, 461, 464, 465, 468-470, 472, 473, 478 и 481 в приведенных ниже таблицах получены в соответствии со способами, описанными в указанных выше примерах, или аналогичными способами.

[0598]

Таблица 1-1

ПРИМЕР	**НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК**	**Структура**	**Дополнительный компонент**	**МС**
1	цис-2-(3-Бензилбензил)-N-этил-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксамид			430,3
2	цис-N-этил-2-(3-(3-метилбензил)бензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			444,2
3	цис-2-(Бифенил-3-илметил)-N-этил-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксамид			416,1

4	цис-N-этил-2-(3-(2-метилбензил)бензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			444,2
5	транс-N-этил-2-(3-(2-метилбензил)бензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			442,2
6	транс-2-(Бифенил-3-илметил)-N-этил-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксамид			416,1
7	цис-2-(3-(Циклогексилокси) бензил)-N-этил-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			438,1
8	цис-N-этил-2-(3-(4-метилбензил)бензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			444,2
9	(2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-N-этил-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксамид			416,1
10	цис-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)-2-(3-феноксибензил) пиперидин-1-карбоксамид			430,1

[0599]

Таблица 1-2

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
11	Метил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			403,1

12	транс-N-этил-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			434,1
13	цис-N-этил-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			434,1
14	Метил-цис-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			421,1
15	цис-N-этил-2-((2’-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			434,1
16	транс-N-этил-2-((2’-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			434,1
17	цис-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)-2-(3-((триизопропилсилил) окси)бензил)пиперидин-1-карбоксамид			512,3
18	Метил-цис-2-((2’-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			421,1
19	трет-Бутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			443,1
20	Метил-цис-2-((4’-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			421,1

[0600]

Таблица 1-3

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС

21	Метил-цис-2-((2’-метилбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			417,1
22	N-(цис-1-ацетил-2-(бифенил-3-илметил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид			387,1
23	Метил-цис-2-((3’-метилбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			417,1
24	Метил-цис-2-(3-йодбензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			452,8
25	Метил-цис-3-((метилсульфонил) амино)-2-(3-(пиридин-3-ил) бензил)пиперидин-1-карбоксилат			404,0
26	Метил-цис-2-((4’-метоксибифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			433,0
27	Метил-цис-3-((метилсульфонил) амино)-2-(3-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат			396,2
28	Метил-цис-3-((метилсульфонил) амино)-2-(3-(пиридин-2-ил) бензил)пиперидин-1-карбоксилат			404,1
29	Этил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			417,1
30	цис-N-этил-2-((4’-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			434,1

[0601]

Таблица 1-4

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС

31	Метил-цис-2-((2’-метоксибифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			433,0
32	Метил-цис-2-((3’-метоксибифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			433,0
33	цис-N-этил-2-((2’-метоксибифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			446,1
34	цис-N-этил-2-((3’-метоксибифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			446,1
35	цис-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)-2-((4’-(трифторметил)бифенил-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид			484,0
36	цис-N-этил-2-((2’-метилбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			430,1
37	Метил-цис-3-((метилсульфонил) амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			404,1
38	Этил-цис-3-((метилсульфонил) амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			418,1
39	цис-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид			417,1
40	Метил-цис-2-((4-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			421,1

[0602]

Таблица 1-5

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
41	Метил-цис-2-((6-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			421,1
42	Этил-цис-2-((6-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			435,1
43	N-(цис-2-(бифенил-2-илметил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		HCl	345,0
44	Метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(3-(трифторметил)бензил) пиперидин-1-карбоксилат			395,1
45	Пропил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			431,1
46	Бутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			445,1
47	2-Метоксиэтил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			447,0
48	2,2-Дифторэтил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			451,1
49	2,2,2-Трифторэтил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			469,0

50	Изопропил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			431,1

[0603]

Таблица 1-6

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
51	1,1,1-Трифторпропан-2-ил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			483,0
52	Метил-цис-2-((4'-(дифторметил)бифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			453,0
53	Метил-цис-2-(3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)бензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			457,1
54	Метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(3-винилбензил) пиперидин-1-карбоксилат			353,0
55	Метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(3-(проп-1-ен-2-ил)бензил) пиперидин-1-карбоксилат			367,1
56	Метил-цис-2-(3-(циклопент-1-ен-1-ил)бензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			393,1
57	Метил-цис-2-(3-(циклогекс-1-ен-1-ил)бензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			407,1

58	Метил-цис-2-((2-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			421,0
59	Этил-цис-2-((2-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			435,1
60	Метил-цис-2-(3-циклобензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			381,1

[0604]

Таблица 1-7

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
61	Метил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			389,1
62	цис-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)-2-(2-феноксибензил)пиперидин-1-карбоксамид			432,1
63	цис-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)-2-(4-феноксибензил)пиперидин-1-карбоксамид			432,0
64	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			432,1
65	Этил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((5-фенилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			418,1

66	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((5-фенилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			432,1
67	Этил-цис-2-(3-хлор-2-фторбензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			393,0
68	Метил-цис-2-((6-метилбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			417,2
69	Метил-цис-2-((5-метилбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			417,2
70	Этил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенилпиридин-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			418,1

[0605]

Таблица 1-8

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
71	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенилпиридин-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			432,1
72	цис-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенилпиридин-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид			417,2
73	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(2-феноксибензил)пиперидин-1-карбоксилат			445,2

74	Изопропил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат			417,1
75	Этил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат			403,1
76	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (оптический изомер)			432,1
77	Метил-цис-2-(3-циклопропилбензил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат			367,1
78	Изопропил-цис-2-(дибензо[b, d]фуран-4-илметил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат			443,2
79	Пропил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат			417,2
80	транс-2-(Бифенил-3-илметил)-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат			402,0

[0606]

Таблица 1-9

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
81	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			331,0

82	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((6-(проп-1-ен-2-ил) пиридин-2-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилат			396,2
83	Изопропил-цис-2-((6-изопропилпиридин-2-ил) метил)-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			398,1
84	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((4-фенил-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			421,1
85	Метил-цис-2-(дибензо[b, d] фуран-4-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			417,0
86	Метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(1-нафтилметил)пиперидин-1-карбоксилат			377,0
87	Изопропил-цис-2-(3-изопропилбензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			395,1
88	трет-Бутил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			452,0
89	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			438,1
90	Этил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			424,0

[0607]

Таблица 1-10

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
91	Метил-цис-2-((4-метилбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			417,0
92	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-пропионилпиперидин-3-ил) метансульфонамид			401,1
93	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклопропилкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид			413,2
94	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(2,2-дифторпропаноил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид			437,1
95	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-изобутирилпиперидин-3-ил)метансульфонамид			415,1
96	Изопропил-цис-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил) метил)-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			450,1
97	Изопропил-цис-2-((6-(2-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			450,1
98	Изопропил-цис-2-((6-(2,3-дифторфенил)пиридин-2-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			468,1

99	Изопропил-цис-2-((6-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			468,2
100	Изопропил-цис-2-((6-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			468,2

[0608]

Таблица 1-11

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
101	Этил-(2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат (оптический изомер)			403,1
102	Бутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			431,0
103	2-Метоксиэтил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			433,0
104	2,2-Дифторэтил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			437,0
105	2,2,2-Трифторэтил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			455,0
106	втор-Бутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			429,1

107	Изобутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			431,0
108	Циклопропил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			415,0
109	Циклобутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			429,0
110	3,3-Дифторциклобутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			465,0

[0609]

Таблица 1-12

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
111	Циклопентил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			441,0
112	Циклопропилметил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			429,0
113	(1-Метилциклопропил)метил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			441,0
114	(1-Фторциклопропил)метил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			445,2

115	Циклобутилметил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			441,0
116	Изопропил-цис-2-((2',3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			467,2
117	Изопропил-цис-2-(3-йодбензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			478,9
118	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(дифторацетил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид			423,1
119	Изопропил-цис-2-(3-(диметиламино)бензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			398,1
120	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-((1-фторциклопропил)карбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид			431,1

[0610]

Таблица 1-13

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
121	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(2-нафтилметил)пиперидин-1-карбоксилат			403,1
122	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((3-фенил-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			421,1

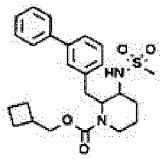
123	втор-Бутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			443,1
124	3-Метилбутан-2-ил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			457,1
125	Изобутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			445,0
126	Циклопропил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			429,1
127	Циклобутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			443,0
128	3,3-Дифторциклобутил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			477,0
129	Циклопентил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			455,0
130	Циклогексил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			469,0

[0611]

Таблица 1-14

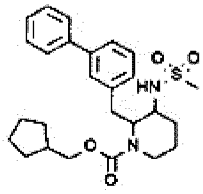
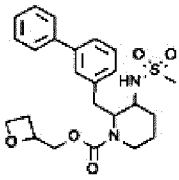
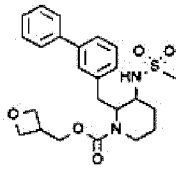
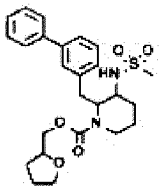
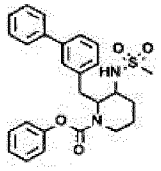
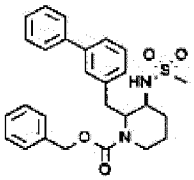
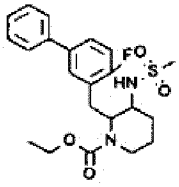
ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС

131	1-Метилциклопропил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			441,0
132	Оксетан-3-ил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			445,0
133	Тетрагидрофуран-3-ил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			459,0
134	Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			471,0
135	Тетрагидро-2Н-пиран-3-ил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			473,0
136	Циклопропилметил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пипердин-1-карбоксилат			443,0
137	(1-Метилциклопропил)метил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			457,0
138	(1-Фторциклопропил)метил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			459,0
139	(2,2-Дифторциклопропил) метил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			477,0

140	Циклобутилметил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			455,0

[0612]

Таблица 1-15

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
141	Циклопентилметил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			469,0
142	Оксетан-2-илметил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			458,9
143	Оксетан-3-илметил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			459,0
144	Тетрагидрофуран-2-илметил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			473,0
145	Фенил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			465,0
146	Бензил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			477,0
147	Этил-цис-2-((4-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			435,1

148	Этил-цис-2-(3-бром-4-фторбензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			436,9
149	Метил-цис-2-((5-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			421,1
150	Гидрохлорид N-(цис-2-((6-фторбифенил-3-ил)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида		HCl	363,0

[0613]

Таблица 1-16

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
151	цис-N-этил-2-((3'-метилбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			430,1
152	Метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			404,1
153	Этил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			418,1
154	цис-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)-2-((4-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид			417,1
155	Метил-цис-2-((4'-метилбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			417,1

156	Метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2'-(трифторметил)бифенил-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			471,0
157	Метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((3'-(трифторметил)бифенил-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			470,9
158	Метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(3-(пиридин-4-ил)бензил) пиперидин-1-карбоксилат			404,0
159	Метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(3-(3-тиенил)бензил) пиперидин-1-карбоксилат			407,0
160	Метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(3-(2-тиенил)бензил) пиперидин-1-карбоксилат			409,1

[0614]

Таблица 1-17

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
161	Метил-цис-2-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			407,0
162	Метил-цис-2-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			407,1
163	Метил-цис-2-(3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			407,1

164	Метил-цис-2-(3-метилбензил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			340,9
165	Метил-цис-2-((3’,4’-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			437,1
166	Метил-цис-2-((2’,4’-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			439,0
167	Метил-цис-2-((2’,3’-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			439,1
168	Метил-цис-2-((2’,6’-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			439,0
169	Метил-цис-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			439,1
170	Метил-цис-2-((2’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			439,1

[0615]

Таблица 1-18

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
171	Метил-цис-2-((3’-(дифторметил)бифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			453,0

172	Изопропил-цис-3-((этилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			446,2
173	Изопропил-цис-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)-3-((пропилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			460,0
174	Изопропил-цис-3-((бутилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			474,0
175	Изопропил-цис-3-((изобутилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			474,0
176	Изопропил-цис-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)-3-((винилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			444,2
177	Изопропил-цис-3-((аллилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			458,0
178	Изопропил-цис-3-((циклопропилсульфонил) амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			458,1
179	Изопропил-цис-3-((оксетан-3-илсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилат			474,1
180	Изопропил-цис-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)-3-(((2,2,2-трифторэтил) сульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат			500,1

[0616]

Таблица 1-19

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
181	Изопропил-цис-3-(((хлорметил)сульфонил) амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			466,1
182	Соль трифторуксусной кислоты изопропил-цис-3-(((2-гидроксиэтил) сульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата		CF_3COOH	461,9
183	Изопропил-цис-3-(((2-метоксиэтил)сульфонил) амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			476,1
184	Изопропил-цис-3-(((цианометил)сульфонил) амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			457,0
185	Изопропил-цис-3-((диметилсульфамоил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			461,2
186	Изопропил-цис-3-((этилсульфонил)амино)-2-((6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилат			410,0
187	Изопропил-цис-2-((6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил) метил)-3-((пропилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			424,1
188	Изопропил-цис-3-((бутилсульфонил)амино)-2-((6-(проп-1-ен-2-ил) пиридин-2-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилат			438,0

189	Изопропил-цис-2-((6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил) метил)-3-((винилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			408,0
190	Изопропил-цис-3-((аллилсульфонил)амино)-2-((6-(проп-1-ен-2-ил) пиридин-2-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилат			422,0

[0617]

Таблица 1-20

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
191	Изопропил-цис-3-((циклопропилсульфонил) амино)-2-((6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилат			422,0
192	Изопропил-цис-3-((оксетан-3-илсульфонил)амино)-2-((6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			438,0
193	Изопропил-цис-2-((6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил) метил)-3-(((2,2,2-трифторэтил)сульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			464,0
194	Изопропил-цис-3-(((хлорметил)сульфонил) амино)-2-((6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			430,0
195	Изопропил-цис-3-(((2-метоксиэтил)сульфонил)амино)-2-((6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилат			440,0
196	Изопропил-цис-3-(((цианометил)сульфонил) амино)-2-((6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилат			421,0

197	Изопропил-цис-3-((диметилсульфамоил)амино)-2-((6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилат			425,1
198	Изопропил-3-((метилсульфонил)амино)-2-((1-фенилпирролидин-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			424,1
199	Метил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((циклопропилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			429,1
200	Метил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((диметилсульфамоил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			432,1

[0618]

Таблица 1-21

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
201	Этил-цис-3-(метилсульфонил) амино)-2-((2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилат			408,1
202	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			422,1
203	Изопропил-цис-2-(3-(1-метил-1H-индазол-5-ил) бензил)-3-((метилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			485,2
204	цис-2-(Бифенил-3-илметил)-N, N-диметил-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			416,1

205	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-пропионилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			387,1
206	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклопропилкарбонил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			399,1
207	N-(цис-1-ацетил-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			373,1
208	цис-2-(Бифенил-3-илметил)-N-этил-N-метил-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксамид			430,1
209	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил) метансульфонамид			401,1
210	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (оптический изомер)			438,1

[0619]

Таблица 1-22

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
211	Этил-цис-3-((метилсульфонил) амино)-2-((4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			424,0
212	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			438,1

213	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(пиридин-3-илметил) пиперидин-1-карбоксилат			356,0
214	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((1-фенилпиперидин-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			438,1
215	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(3-(пиримидин-2-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат			433,2
216	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			421,2
217	Метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((1-фенилпиперидин-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат			410,3
218	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилат			440,2
219	Изопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат			424,0
220	N-(цис-2-((2-(2,3-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			444,1

[0620]

Таблица 1-23

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС

221	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклобутилкарбонил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			413,2
222	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклопропилацетил) пирролидин-3-ил)метансульфонамид			413,2
223	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-бутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			401,1
224	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(3-метилбутаноил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			415,1
225	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклопентилкарбонил) пирролидин-3-ил)метансульфонамид			427,1
226	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(2-метилбутаноил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			415,1
227	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(2,2-диметилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			415,2
228	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-((2S)-2-метилбутаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			415,1
229	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид			427,3

230	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклопропилкарбонил) пирролидин-3-ил)-1-метоксиметансульфонамид			429,1

[0621]

Таблица 1-24

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
231	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)-1-хлорметансульфонамид			435,1
232	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид			419,1
233	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)-1,1-дифторметансульфонамид			437,1
234	N-(цис-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			437,1
235	N-(цис-2-((2',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			437,1
236	N-(цис-1-изобутирил-2-((2'-(трифторметил)бифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			469,0
237	N-(цис-2-((2'-хлорбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			435,1
238	N-(цис-2-((2',3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			437,1

239	N-(цис-2-((2’,6’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			437,1
240	N-(цис-2-((2’-фторбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил) метансульфонамид			419,1

[0622]

Таблица 1-25

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
241	N-(цис-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			419,1
242	N-(цис-1-изобутирил-2-((2’,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			455,1
243	N-(цис-1-изобутирил-2-((2’,3’,5’,6’-тетрафторбифенил-3-ил) метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			473,1
244	N-(цис-1-изобутирил-2-(3-(пирролидин-1-ил)бензил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			394,2
245	N-(цис-2-(3-(2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)бензил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			442,0
246	N-(цис-1-изобутирил-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			408,1

247	N-(цис-1-(циклопропилкарбонил)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			400,1
248	Этил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((6-фенилпиридин-2-ил)метил) пирролидин-1-карбоксилат			404,0
249	Метил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((этилсульфонил) амино)пиперидин-1-карбоксилат			417,0
250	Метил-цис-2-(бифенил-3-илметил)-3-((изопропилсульфонил))амино) пиперидин-1-карбоксилат			431,0

[0623]

Таблица 1-26

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
251	цис-2-(Бифенил-3-илметил)-N-этил-3-((метилсульфонил) амино)азетидин-1-карбоксамид			388,0
252	N-(цис-1-(2,2-диметилпропаноил)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			422,2
253	1-Фтор-N-(цис-1-изобутирил-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			426,2
254	N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			438,1

255	N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(2-фторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			438,2
256	N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(2,3-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			456,1
257	N-(цис–1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(4-фторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			438,1
258	N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			456,1
259	N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид			446,2
260	N-(цис-1-изобутирил-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид			434,2

[0624]

Таблица 1-27

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
261	N-((2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклобутилкарбонил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			413,3
262	N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			431,2

263	N-((2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-1-((3,3-дифторциклобутил)карбонил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			447,1
264	N-((2S,3S)-1-((3,3-дифторциклобутил)карбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			465,0
265	N-((2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-1-((1-фторциклобутил)карбонил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			431,2
266	N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил -3-ил)метил)-1-((1-фторциклобутил)карбонил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			447,1
267	N-((2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-1-(циклобутилкарбонил) пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид			431,2
268	N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид			449,1
269	N-(цис-1-(циклобутилкарбонил) -2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид			438,0
270	N-(цис-1-изобутирил-2-((3'-метилбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			415,2

[0625]

Таблица 1-28

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС

271	N-(цис-2-((3’-хлорбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			435,2
272	N-(цис-1-изобутирил-2-((3’-метоксибифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			431,0
273	N-(цис-2-((3’-(дифторметил) бифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил) метансульфонамид			451,2
274	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-((1-метилциклопропил) карбонил)пирролидин-3-ил) метансульфонамид			413,3
275	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-((2,2-диметилциклопропил) карбонил)пирролидин-3-ил) метансульфонамид			427,0
276	N-(цис-1-(бицикло[1.1.1]пент-1-илкарбонил)-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			425,0
277	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(2,2-дифторпропаноил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			423,0
278	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(2-фтор-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			417,2
279	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			454, 9

280	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-((1-фторциклопропил) карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			417,0

[0626]

Таблица 1-29

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
281	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-((транс-2-фторциклопропил) карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			417,0
282	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-((цис-2-фторциклопропил) карбонил)пирролидин-3-ил) метансульфонамид			417,0
283	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-((2,2-дифторциклопропил) карбонил)пирролидин-3-ил) метансульфонамид			435,0
284	N-(цис-2-(бифенил-3-илметил)-1-(оксетан-3-илкарбонил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			415,0
285	N-(цис-1-(циклопропилкарбонил)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			406,0
286	Этил-цис-3-((метилсульфонил) амино)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат			410,1
287	Изопропил-цис-2-(бифенил-3-ил(дифтор)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			465,1
288	N-(цис-2-(бифенил-3-ил(дифтор)метил)-1-(циклопропилкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид			449,2

289	N-(цис-1-ацетил-2-(бифенил-3-ил(дифтор)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид			423,0
290	Этил-цис-2-(бифенил-3-ил(дифтор)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пиперидин-1-карбоксилат			451,0

[0627]

Таблица 1-30

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
291	Этил-цис-2-((2-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			421,0
292	Этил-цис-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			439,2
293	N-(цис-2-((2-фторбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			419,2
294	N-(цис-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			437,2
295	Этил-цис-2-((5-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил) амино)пирролидин-1-карбоксилат			421,0
296	Этил-цис-2-((3',5-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксилат			438,9

297	N-(цис-2-((5-фторбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			419,2
298	N-(цис-2-((3’,5-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			437,2
299	N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((5-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			431,2
300	N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3’,5-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			449,2

[0628]

Таблица 1-31

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
301	Этил-цис-2-((6-фторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат			421,0
302	Этил-цис-2-((3’,6-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пирролидин-1-карбоксилат			439,0
303	N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((6-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			431,2
304	N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3’,6-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			449,2
305	N-((2S,3S)-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-метилциклобутил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			445,3

306	N-((2S,3S)-1-(бицикло [1.1.1]пент-1-илкарбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			443,3
307	N-((2S,3S)-1-(бицикло [1.1.1]пент-1-илкарбонил)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил) метансульфонамид			460, 9
308	N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил) карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			447,0
309	N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-(трифторметил)циклобутил) карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			498,9
310	N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			448,9

[0629]

Таблица 1-32

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
311	N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3'-метилбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			427,0
312	N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил)-1-метоксиметансульфонамид			461,0
313	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил)метансульфонамид			432,2
314	N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-метоксициклобутил) карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			461,1

315	N-(цис–1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид			470,1
316	N-(цис–2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-((1-метилциклобутил)карбонил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			484,1
317	N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил) метил)-1-((1-гидроксициклобутил)карбонил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			486,1
318	N-(цис-1-(бицикло[1.1.1]пент-1-илкарбонил)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид			482,1
319	N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			420,2
320	N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-(3-фторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			438,2

[0630]

Таблица 1-33

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
321	N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил) циклопропансульфонамид (оптический изомер)			446,1

322	N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-((1-метилциклобутил)карбонил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			468,0
323	N-(цис-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил) карбонил)пирролидин-3-ил) метансульфонамид			469,9
324	N-((2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-1-циклобутилкарбонил) пирролидин-3-ил)-1-метоксиметансульфонамид			443,1
325	N-(цис-1-(циклобутилкарбонил)-2-((5-метил-2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			434,1
326	N-(цис-1-((1-гидроксициклобутил) карбонил)-2-((5-метил-2-фенил-1,3-тиазол-4-ил) метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			450,1
327	N-(цис-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((5-метил-2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			435,2
328	N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-1-(оксетан-2-илкарбонил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			433,1
329	N-(цис-2-((6-(3-фторфенил) пиридин-2-ил)метил)-1-изобутирилпирролидин-3-ил)метансульфонамид			420,2
330	N-(цис-1-(2,2-диметилпропаноил)-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			434,2

[0631]

Таблица 1-34

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
331	N-(цис-1-(циклопентилкарбонил)-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ил) метансульфонамид			446,2
332	N-(цис-1-(циклопропилкарбонил)-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ил) метансульфонамид			418,2
333	N-(цис-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((6-(3-фторфенил) пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			433,2
334	N-(цис-1-(циклобутилкарбонил) -2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			432,2
335	N-(цис-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил) -1-((1-метилциклобутил) карбонил)пирролидин-3-ил) метансульфонамид			446,2
336	N-(цис-1-(бицикло[1.1.1]пент-1-илкарбонил)-2-((6-(3-фторфенил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			444,2
337	N-(цис-2-((6-(3-фторфенил) пиридин-2-ил)метил)-1-((1-метилциклопропил)карбонил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			432,2
338	N-(цис-2-((6-(3-фторфенил) пиридин-2-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)карбонил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			448,2

339	N-((2S,3S)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил) метил)-1-((1-гидроксициклобутил)карбонил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			469,9
340	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			454,9

[0632]

Таблица 1-35

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
341	N-((2S,3S)-1-((3-фторазетидин-1-ил)карбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			450,2
342	N-((2S,3S)-1-((3,3-дифторазетидин-1-ил)карбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			468,1
343	N-((2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-1-((2-метилазетидин-1-ил)карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			446,2
344	N-((2S,3S)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил) карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			465,1
345	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			450,2
346	N-((2S,3S)-1-((1-цианоциклобутил)карбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			456,3

347	N-((2S,3S)-1-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илкарбонил)-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			458,3
348	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2-(3,5-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид			471,2
349	N-((2S,3S)-2-((2,3’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2,2-диметилпропаноил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			451,1
350	N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2,3’-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			449,1

[0633]

Таблица 1-36

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
351	N-((2S,3S)-2-((2,3’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-метилциклопропил) карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			449,1
352	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3’-дифторбифенил-3-ил) метил)пирролидин-3-ил) метансульфонамид			450,1

[0634]

Таблица 1-37

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
353	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил) метансульфонамид			414,2

354	(2S,3S)-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил)-N, N-диметил-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксамид			420,2
355	N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2,3’,5-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			467,2
356	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3’,5-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			468,2
357	N-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2,3’,5-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид			481,2
358	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3’,5-трифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			482,2
359	Диамид N’-((2S,3S)-1-(циклобутилкарбонил)-2-((2,3’,5-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)-N, N-диметилсерной кислоты			496,2
360	Диамид N’-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3’,5-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)-N, N-диметилсерной кислоты			497,1
361	(2S,3S)-N-этил-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил)-N-метил-3-((метилсульфонил) амино)пирролидин-1-карбоксамид			434,2
362	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			464,2

[0635]

Таблица 1-38

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
363	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			446,2
364	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-(бифенил-3-илметил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид			428,3
365	(2S,3S)-3-((этилсульфонил) амино)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			434,2
366	(2S,3S)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-N, N-диметил-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксамид			438,2
367	(2S,3S)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			452,1
368	(2S,3S)-2-((3'-фторбифенил-3-ил)метил)-N-изопропил-N-метил-3-((метилсульфонил) амино)пирролидин-1-карбоксамид			448,2
369	(2S,3S)-2-((3',5'-дифторбифенил-3-ил)метил)-N-этил-3-((этилсульфонил) амино)-N-метилпирролидин-1-карбоксамид			466,2
370	(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-N, N-диметил-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксамид			438,2
371	(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-N-этил-N-метил-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксамид			452,2

372	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			464,2

[0636]

Таблица 1-39

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
373	(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			452,2
374	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) циклопропансульфонамид			476,1
375	(2S,3S)-3-((циклопропилсульфонил)амино)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			464,2
376	Диамид N'-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)-N, N-диметилсерной кислоты			479,2
377	(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((диметилсульфамоил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			467,2
378	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			468,2
379	(2S,3S)-N, N-диметил-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксамид			456,2

380	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((3’-хлор-2-фторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			466,1
381	(2S,3S)-2-((3’-хлор-2-фторбифенил-3-ил)метил)-N, N-диметил-3-((метилсульфонил) амино)пирролидин-1-карбоксамид			454,1
382	(2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-N-метокси-N-метил-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксамид			454,2

[0637]

Таблица 1-40

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
383	(2S,3S)-2-((2-фторбифенил-3-ил)метил)-N, N-диметил-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксамид			420,2
384	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2-фторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			432,1
385	(2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			416,2
386	N-((2S,3S)-2-((2,3’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил) карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			465,2
387	N-((2S,3S)-2-((2,3’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			453,2

388	N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил) карбонил)пирролидин-3-ил) этансульфонамид			479,2
389	N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			465,1
390	N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил) карбонил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид			491,2
391	N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид			477,2
392	Диамид N'-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил) карбонил)пирролидин-3-ил)-N, N-диметилсерной кислоты			494,2

[0638]

Таблица 1-41

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
393	Диамид N'-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-N, N-диметилсерной кислоты			482,2
394	N-((2S,3S)-1-((1-гидроксициклобутил) карбонил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			481,1

395	N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			469,1
396	N-((2S,3S)-2-((3’-хлор-2-фторбифенил-3-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил) карбонил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			481,1
397	N-((2S,3S)-2-((3’-хлор-2-фторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			469,2
398	(2S,3S)-3-((этилсульфонил) амино)-2-((2-фторбифенил-3-ил)метил)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			434,2
399	(2S,3S)-3-((этилсульфонил) амино)-N, N-диметил-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксамид			470,2
400	(2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-N, N-диметил-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксамид			402,2
401	(2S,3S)-2-((2,3’-дифторбифенил-3-ил)метил) -3-((этилсульфонил)амино) -N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамид			468,1
402	N-((2S,3S)-1-изобутирил-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			455,2

[0639]

Таблица 1-42

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС

403	(2S,3S)-N-метокси-N-метил-3-((метилсульфонил)амино)-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксамид			472,2
404	N-((2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			465,1
405	N-((2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(оксетан-2-илкарбонил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			463,1
406	(2S,3S)-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил)-N-метокси-N-метил-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксамид			436,2
407	(2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-3-((этилсульфонил) амино)-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамид			432,2
408	(2S,3S)-2-((2-фторбифенил-3-ил)метил)-N-метокси-N-метил-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксамид			436,2
409	(2S,3S)-2-(бифенил-3-илметил)-N-метокси-N-метил-3-((метилсульфонил)амино) пирролидин-1-карбоксамид			418,2
410	N-((2S,3S)-2-((2-фтор-3’-метилбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			449,2
411	N-((2S,3S)-2-((2,3’-дифтор-5’-метилбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			467,2

412	N-((2S,3S)-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-метокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил)метансульфонамид			449,2

[0640]

Таблица 1-43

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
413	N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,2’,3’-трифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			471,2
414	N-((2S,3S)-2-((2,2’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			453,2
415	1-Фтор-N-((2S,3S)-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			451,0
416	1,1-Дифтор-N-((2S,3S)-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			468,9
417	N-((2S,3S)-2-((2,3’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид			469,1
418	N-((2S,3S)-2-((2,3’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил)-1,1-дифторметансульфонамид			487,0
419	N-((2S,3S)-2-((2,3’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил)-1-метоксиметансульфонамид			483,2

420	N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил)-1-метоксиметансульфонамид			499,1
421	N-((2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид			469,1
422	N-((2S,3S)-2-((3’,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил)-1,1-дифторметансульфонамид			487,0

[0641]

Таблица 1-44

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
423	1-Фтор-N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил) метансульфонамид			487,1
424	1,1-Дифтор-N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			505,1
425	N-((2S,3S)-2-((2’,3’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			467,2
426	N-((2S,3S)-2-((3’-хлорбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			465,2
427	N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,2’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			471,2

428	N-((2S,3S)-2-((3’-хлор-2,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			484,9
429	N-((2S,3S)-2-((3’-фторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			447,0
430	N-((2S,3S)-2-((2-фторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид			449,2
431	N-((2S,3S)-2-((3’-хлор-2-фторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			483,1
432	N-((2S,3S)-2-((2-фтор-3’-метилбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил)этансульфонамид			463,2

[0642]

Таблица 1-45

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
433	N-((2S,3S)-2-((2-фторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид			435,2
434	N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,2’5’-трифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			485,2
435	N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			483,1

436	N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,2’,3’-трифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			485,2
437	N-((2S,3S)-2-((3’-хлор-2,5’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			499,0
438	N-((2S,3S)-2-((2,3’-дифтор-5’-метилбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид			481,2
439	N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) циклопропансульфонамид			495,1
440	N-((2S,3S)-2-((2-фторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид			461,2

[0643]

Таблица 1-46

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
441	N-{(2S,3S)-1-(оксетан-2-карбонил)-2-[(2,3’,5’-трифтор [1,1’-бифенил]-3-ил)метил] пирролидин-3-ил} метансульфонамид			469,1
442	N-[(2S,3S)-2-[(2-фтор[1,1’-бифенил]-3-ил)метил]-1-(оксетан-2-карбонил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид			433,2
443	N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3-бензилфенил) метил]пирролидин-3-ил} этансульфонамид			442,3

444	N-{цис-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(дибензо[b, d]фуран-2-ил) метил]пирролидин-3-ил} метансульфонамид			428,3
445	N-{цис-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3-феноксифенил) метил]пирролидин-3-ил} этансульфонамид			444,2
446	N-{цис-1-(циклобутанкарбонил)-2-[(3-феноксифенил)метил] пирролидин-3-ил} этансульфонамид			443,2
447	N-[цис-1-(азетидин-1-карбонил)-2-{[3-(пропан-2-ил)-1-бензофуран-5-ил]метил} пирролидин-3-ил] метансульфонамид			420,2
448	N-{цис-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(4-феноксифенил)метил] пирролидин-3-ил} метансульфонамид			430,2
449	1,1,1-Трифтор-N-{(2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил] пирролидин-3-ил}метансульфонамид			523,0
450	N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил]-1-фторциклопропан-1-сульфонамид			497,2

[0644]

Таблица 1-47

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
451	(2S,3S)-N-этил-2-[(3'-фтор [1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(метансульфонил)амино] пирролидин-1-карбоксамид			420,1

452	N-[(2S,3S)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил]-1-фторэтан-1-сульфонамид			485,2
453	Диамид N'-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3-бром-2-фторфенил)метил] пирролидин-3-ил}-N, N-диметилсерной кислоты			463,1
454	N-[(2S,3S)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил) метил]-1-(1-метил-1H-пиразол-3-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			489,2
455	N-[(2S,3S)-2-[(3',5'-дифтор [1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(фуран-2-карбонил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			475,2
456	N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил] пирролидин-3-ил} этансульфонамид			446,0
457	N-{(2S,3S)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил] пирролидин-3-ил] метансульфонамид			484,9
458	N-[(2S,3S)-2-[(3',5'-дифтор [1,1'-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1H-имидазол-2-ил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			447,2
459	N-{(2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метил] пирролидин-3-ил]-1-фторметансульфонамид			450,2
460	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[([1,1'-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид			432,2

[0645]

Таблица 1-48

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
461	N-[(2S,3S)-2-[(3’,5’-дифтор [1,1’-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил) пирролидин-3-ил] этансульфонамид			461,2
462	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(3’-фтор[1,1’-бифенил]-3-ил)метил] пирролидин-3-ил] циклопропансульфонамид			458,2
463	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[([1,1-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} циклопропансульфонамид			440,2
464	N-((2S,3S)-1-[1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбонил]-2-[(2,3’,5’-трифтор[1,1’-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			483,1
465	N-((2S,3S)-1-(1H-имидазол-2-ил)-2-[(2,3’,5’-трифтор[1,1’-бифенил]-3-ил)метил] пирролидин-3-ил} этансульфонамид			465,2
466	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2-фтор[1,1’-бифенил]-3-ил)метил] пирролидин-3-ил)-1-фторметансульфонамид			450,2
467	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-карбонил)-2-[(2,3’-дифтор [1,1’-бифенил]-3-ил)метил] пирролидин-3-ил]-1-фторметансульфонамид			468,2
468	N-[(2S,3S)-2-[(3’,5’-дифтор[1,1’-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1-этил-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			475,3

469	N-((2S,3S)-1-[1-(гидроксиметил)циклобутан-1-карбонил]-2-[(2,3’,5’-трифтор[1,1’-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид			497,2
470	N-((2S,3S)-1-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2-[(3’,5’-дифтор[1,1’-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-3-ил} этансульфонамид			493,1

[0646]

Таблица 1-49

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
471	N-[(2S,3S)-2-[([1,1’-бифенил]-3-ил)метил]-1-(циклобутанекарбонил) пирролидин-3-ил]этансульфонамид			427,3
472	N-[(2S,3S)-2-[(3’,5’-дифтор[1,1’-бифенил]-3-ил) метил]-1-(6-метилпиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил] этансульфонамид			473,2
473	N-[(2S,3S)-2-[(3’,5’-дифтор [1,1’-бифенил]-3-ил)метил]-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]этансульфонамид			459,1
474	(2S,3S)-3-[(этансульфонил) амино]-2-[(3’-фтор[1,1’-бифенил]-3-ил)метил]-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамид			450,2
475	(2S,3S)-3-[(диметилсульфамоил)амино]-2-[(2-фтор[1,1’-бифенил]-3-ил)метил]-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			449,2
476	(2S,3S)-3-[(диметилсульфамоил)амино] -N, N-диметил-2-[(2,3’,5’-трифтор[1,1’-бифенил]-3-ил)метил]пирролидин-1-карбоксамид			485,2

477	(2S,3S)-2-[(3’,5’-дифтор [1,1’-бифенил]-3-ил)метил]-3-[(этансульфонил)амино]-N-метокси-N-метилпирролидин-1-карбоксамид			468,1
478	N-[(2S,3S)-2-[(3’,5’-дифтор [1,1’-бифенил]-3-ил)метил]-1-(1,2-оксазолидин-2-карбонил) пирролидин-3-ил] этансульфонамид			480,2
479	1-Фтор-N-[(2S,3S)-2-[(2-фтор [1,1’-бифенил]-3-ил)метил]-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил) пирролидин-3-ил]циклопропан-1-сульфонамид			479,2
480	1-Фтор-N-{(2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-[(2,3’,5’-трифтор[1,1’-бифенил]-3-ил)метил] пирролидин-3-ил}циклопропан-1-сульфонамид			515,1

[0647]

Таблица 1-50

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	Структура	Дополнительный компонент	МС
481	N-[(2S,3S)-2-[(3’,5’-дифтор[1,1’-бифенил]-3-ил) метил]-1-(триметилгидразинкарбонил) пирролидин-3-ил]этансульфонамид			481,2
482	N-((2S,3S)-2-((2,3’-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид			467,1
483	N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			469,1
484	N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3’,5’-трифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) этансульфонамид			485,2

485	N-((2S,3S)-1-(азетидин-1-илкарбонил)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил) пирролидин-3-ил) метансульфонамид			450,1
486	(2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-3-((этилсульфонил)амино)-N, N-диметилпирролидин-1-карбоксамид			452,1
487	(2S,3S)-3-((этилсульфонил) амино)-N, N-диметил-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-1-карбоксамид			470,2
488	N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид			467,2

[0648]

Экспериментальный пример 1: Получение клеток, стабильно экспрессирующих человеческий рецептор орексина 2 типа (hOX2R)

Для получения клеточного клона, стабильно экспрессирующего человеческий рецептор орексина 2 типа, кДНК человеческого рецептора орексина 2 типа встраивают в плазмидный вектор pcDNA3.1(+) (Invitrogen) и клонируют плазмидную ДНК для экспрессии человеческого рецептора орексина 2 типа (pcDNA3.1)(+)/hOX2R). Плазмидную ДНК вводят в клетку CHO-dhfr методом электропорации, а клетки-клоны, экспрессирующие человеческий рецептор орексина 2 типа, получают методом ограниченного разведения с использованием устойчивости к лекарству G418 в качестве маркера отбора. ¶

[0649]

Экспериментальный пример 2: Измерение активности агониста рецептора орексина 2 типа

Клетки CHO, принудительно экспрессирующие человеческий рецептор OX2, высевают в каждую лунку 384-луночного черного планшета с прозрачным дном (BD Falcon) при плотности 7500 клеток/лунка и культивируют в течение одного дня в инкубаторе с 5% CO_2 при 37°C. После удаления среды в клеточный планшет добавляют буфер A, содержащий индикатор кальция (HBSS (Thermo Fisher Scientific), 20 мМ HEPES (Thermo Fisher Scientific), 0,1% BSA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. или Sigma-Aldrich) 2,5 мкл/мл Fluo-4 AM (DOJINDO Chemical), 0,08% Pluronic F127 (DOJINDO Chemical), 1,25 мМ пробенецида (DOJINDO Chemical)), в количестве 30 мкл/лунка.

Планшет выдерживают в течение 30 минут в инкубаторе с 5% CO_2 при 37°C и дополнительно выдерживают при комнатной температуре в течение 30 минут. Тестируемое соединение, разбавленное буфером для анализа B (HBSS, 20 мМ HEPES, 0,1% BSA), добавляют в количестве 10 мкл/лунка и измеряют флуоресценцию с помощью FDSSμCELL (Hamamatsu Photonics K.K.) каждую секунду в течение 1 минуты и затем каждые две секунды в течение 1 минуты 40 секунд. Активность (%) тестируемого соединения рассчитывают, исходя из предположения, что изменение значения флуоресценции при добавлении ДМСО вместо тестируемого соединения составляет 0%, а изменение значения флуоресценции при добавлении орексина A (человек) (PEPTIDE INSTITUTE, INC.) в конечной концентрации 10 нМ равно 100%. Активности соединений в концентрации 3 мкМ представлены в таблице 2. Как видно из результатов, соединение по настоящему изобретению обладает агонистической активностью в отношении человеческого рецептора орексина 2 типа.

[0005]

Таблица 2-1

Пример №	Активность агониста OX2R (3 мкМ, %)
1	81
2	90
3	101
7	62
10	91
11	80
14	82
17	29
22	60
27	66
29	98
35	41
38	75
41	67
50	97
53	72
55	84
60	26
61	74
62	93
63	24
64	96

74	104
76	106
78	35
89	96
93	101
95	97
100	107
101	96
108	69
116	106
122	82
126	90
145	24
159	65
173	68
178	99
181	100
185	99

[0651]

Таблица 2-2

Пример №	Активность агониста OX2R (3 мкМ, %)
191	79
204	95
206	94
209	106
210	102
214	70
227	99
254	101
255	101
256	97
258	95
259	95
261	97
262	101
266	107
269	111
293	102

294	104
299	100
300	99
303	95
304	94
305	105
306	100
307	102
308	107
309	101
310	102
311	103
312	103
313	100
314	107
315	105
316	104
317	103
318	102
319	101
320	103
321	104
322	104

[0006]

Таблица 2-3

Пример №	Активность агониста OX2R (3 мкМ, %)
323	109
324	103
328	104
333	101
338	103
339	102
340	103
341	98
342	109
343	107
344	99
345	93

Пример №	Активность агониста OX2R (3 мкМ, %)
346	107
347	87
348	109
349	99
350	99
351	106
352	102

[0007]

Таблица 2-4

Пример №	Активность агониста OX2R (3 мкМ,%)
364	104
366	100
373	96
387	106
389	102
395	104
399	107
402	107
404	100
417	110
421	106
423	109
424	101
428	102
431	101
435	107
437	99
439	98

[0008]

Таблица 2-5

Пример №	Активность агониста OX2R (3 мкМ,%)
362	103
372	98
377	103
407	107
441	99
450	107

456	104
457	103
459	93
460	92
462	112
463	105
466	108
467	101
471	116
474	109
475	104
476	103
477	106
479	103
480	113
482	110
483	103
484	112
485	104
486	102
487	104
488	101

[0655]

Экспериментальный пример 3: Оценка стабильности микросом человека

Микросомы печени человека получают от 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. NADPH-генерирующую систему (5 ммоль/л $MgCl_2$, 5 ммоль/л глюкозо-6-фосфата, 0,5 ммоль/л бета-NADP+ и 1,5 ед./мл глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) добавляют к инкубационной смеси с половиной объема реакционной смеси для инициирования ферментативной реакции. Реакцию останавливают через 15 и 30 минут после начала реакции, смешивая реакционную смесь с ацетонитрилом с последующим центрифугированием при 2500 об./мин. в течение 10 минут. Супернатант подвергают ЖХ/МС/МС анализу. Скорость метаболизма рассчитывают как угол наклон графика «концентрация-время». Внутренний метаболический клиренс *in vitro* рассчитывают путем деления начальной скорости метаболизма на концентрацию тестируемого соединения в инкубационной смеси. Результаты представлены в таблице 3.

[0656]

Таблица 3

Соединение	Клиренс (мкл/мин./мг)
Пример 450	78
Пример 482	26
Пример 483	6
Пример 484	23

[0657]

Представленные результаты показывают, что внутренний метаболический клиренс тестируемых соединений по настоящему изобретению является низким. То есть показано, что указанные соединения обладают хорошей метаболической стабильностью.

[0658]

Экспериментальный пример 4: Оценка эффектов усиления бодрствования у яванских макак

Эффекты улиления бодрствования у яванских макак оценивают с помощью электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электромиограммы (ЭМГ) и электроокулограммы (ЭОГ). Под анестезией изофлураном (1-5%, Pfizer Japan Inc., Токио, Япония) самцам яванских макак (3-5 лет, Hamri Co., Ltd., Ibaraki, Japan) хирургически имплантируют радиотелеметрические передатчики (TL10M3-D70-EEE, Data Sciences International Inc., MN, USA). ЭЭГ-отведения стереотаксически распологают в теменной области и прикрепляют к черепу с помощью винтов из нержавеющей стали, контактирующих с твердой мозговой оболочкой. Односторонние отведения ЭОГ располагают на верхнем орбитальном крае одного глаза и закрепляют винтами из нержавеющей стали. Двусторонние отведения ЭМГ имплантируют в цервикальные мышцы спины. После операции каждой обезьяне дают пенициллин (100 000 ед./особь, i.m., Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Tokyo, Japan), бупренорфин (0,02 мг/кг, i.m., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) и преднизолон (1 мг/кг, s.c., Kyoritsu Seiyaku Co., Ltd., Tokyo, Japan) ежедневно в течение одной недели. По истечению по меньшей мере месячного периода восстановления в домашних клетках обезьян приучают к клетке, в которой проводится запись показаний (акриловая клетка 60W x 55D x 75H (см)), расположенной в изолированной от звуков и электроизолированной комнате. После подтверждения, что обезьяны спали в течение достаточного периода времени в экспериментальной комнате, регистрируют кортикальные сигналы ЭЭГ, ЭМГ и ЭОГ с использованием программного обеспечения Dataquest ART (Data Sciences International Inc., MN, USA). Сигналы полуавтоматически оценивают в 20-секундные периоды с помощью системы оценки сна (SleepSign, Kissei Comtec Co., Ltd., Nagano, Japan). Указанную предварительную оценку визуально проверяют и корректируют при необходимости. Тестируемое соединение (10 мг/кг, таблица 4-1), суспендированное в 0,5% водном растворе метилцеллюлозы, или разбавитель (то есть 0,5% водный раствор метилцеллюлозы) вводят перорально (p.o.) обезьянам в заданное время 12 (ZT12) в объеме 5 мл/кг массы тела в перекрестном дизайне. Запись ЭЭГ, ЭМГ и ЭОГ проводят в течение 4 часов после введения соединения/обработки. Время, проведенное в бодрствовании в течение 4 часов после

введения (% от значения при введении носителя), рассчитывают с использованием SleepSign. Тестируемое соединение (1 мг/кг, таблица 4-2), растворенное в смешанном растворе, содержащем 5% ДМСО, 5% кремофора EL, 20% ПЭГ400 и 70% soluplus (1% (масс./об.)), или носитель (т.е. смешанный раствор, содержащий 5% ДМСО, 5% кремофора EL, 20% PEG400 и 70% soluplus (1% (масс./об.))), вводят подкожно (s.c.) обезьянам в ZT12 в объеме 0,5 мл/кг массы тела в пре-пост-дизайне. Запись ЭЭГ, ЭМГ и ЭОГ проводят в течение 4 часов после введения соединения. Время, проведенное в бодрствовании в течение 4 часов после введения (% от обработки носителем), рассчитывают с использованием SleepSign. Результаты представлены в таблице 4.

[0659]

Таблица 4-1

Тестируемое соединение (10 мг/кг, p.o.)	Время бодрствования (% от значения при обработке разбавителем) (среднее значение, n=4-8)
Пример 482	280,82
Пример 483	359,35
Пример 484	492,32

[0660]

Таблица 4-2

Тестируемое соединение (1 мг/кг, s.c.)	Время бодрствования (% от значения при обработке разбавителем) (среднее значение, n=1-2)
Пример 362	270,87
Пример 364	375,40
Пример 372	327,78
Пример 377	343,49
Пример 407	391,30
Пример 450	242,72
Пример 456	445,67
Пример 474	329,00
Пример 475	410,04
Пример 476	392,22
Пример 477	382,61
Пример 485	449,21
Пример 486	328,47
Пример 487	354,86

[0661]

Результаты показывают, что у яванских макак тестируемые соединения по настоящему изобретению увеличивают время бодрствования по сранению с группой, получавшей носитель. То есть результаты показывают, что соединения являются

эффективными для лечения нарколепсии.

[0662]

Пример препарата 1 (получение капсул)

1) соединение примера 1-30 мг

2) кристаллическая целлюлоза - 10 мг

3) лактоза - 19 мг

4) стеарат магния - 1 мг

ИТОГО - 60 мг

Компоненты 1), 2), 3) и 4) смешивают и заполняют полученной смесью желатиновую капсулу.

[0663]

Пример препарата 2 (получение таблетки)

1) соединение примера 1-30 г

2) лактоза - 50 г

3) кукурузный крахмал - 15 г

4) карбоксиметилцеллюлоза кальция - 44 г

5) стеарат магния - 1 г

1000 таблеток - всего 140 г

Общее количество компонентов 1), 2), 3) и 30 г 4) смешивают с водой, сушат в вакууме и просеивают. Просеянный порошок смешивают с 14 г 4) и 1 г 5) и смесь перфорируют на таблеточной машине. Таким способом получают 1000 таблеток, содержащих 30 мг соединения примера 1 на таблетку.¶

Промышленная применимость

[0664]

Соединение по настоящему изобретению обладает активностью агониста в отношении рецептора орексина 2 типа и может применяться в качестве средства для профилактики или лечения нарколепсии.

[0665]

Настоящая заявка основана на Заявках на Патент Японии № 2017-150685, поданной 3 августа 2017 года, и № 2017-248495, поданной 25 декабря 2017 года, содержание которых включено в настоящий документ во всей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1.N-((2S,3S)-2-((2,3'-дифторбифенил-3-ил)метил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)этансульфонамид или его фармакологически приемлемая соль.

2. Лекарственное средство, представляющее собой агонист рецептора орексина 2 типа, содержащее соединение или его фармакологически приемлемую соль по п.1.

3. Лекарственное средство по п.2 для профилактики или лечения нарколепсии.

4. Применение соединения или его фармакологически приемлемой соли по п.1 для профилактики или лечения нарколепсии.

5. Способ активации рецептора орексина 2 типа у млекопитащего, который включает введение млекопитающему эффективного количества соединения или его фармакологически приемлемой соли по п.1.

6. Способ профилактики или лечения нарколепсии у млекопитающего, который включает введение млекопитающему эффективного количества соединения или его фармакологически приемлемой соли по п.1.

7. Применение соединения или его фармакологически приемлемой соли по п.1 для производства лекарственного средства для профилактики или лечения нарколепсии.

По доверенности

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2018/029696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/06 C07D405/06 C07D417/06 C07D211/36 A61P3/04
A61K31/435
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/137982 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; FUKUMOTO SHOJI [JP]; UJIKAWA OSAMU [JP]; M) 11 October 2012 (2012-10-11) claim 1	1-16
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 28 February 2013 (2013-02-28), "Methanesulfonamide, N-[(2R, 3S)-2-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl]-,rel- ", XP002785179, retrieved from STN Database accession no. 1422063-50-0 examples 1422063-50-0	1

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 October 2018	22/11/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Baston, Eckhard

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2018/029696

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BOSS, C. ET AL.: "Orexin research: patent news from 2016", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 27, no. 10, 28 June 2017 (2017-06-28) , pages 1123-1133, XP002785180, the whole document -----	1-16
A,P	WO 2017/135306 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICALS CO [JP]) 10 August 2017 (2017-08-10) claim 1 -----	1-16

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP2018/029696

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012137982 A2	11-10-2012	EP 2694472 A2	12-02-2014
		JP 5976011 B2	23-08-2016
		JP 2014523851 A	18-09-2014
		US 2014024650 A1	23-01-2014
		WO 2012137982 A2	11-10-2012
WO 2017135306 A1	10-08-2017	AR 107519 A1	09-05-2018
		AU 2017215021 A1	30-08-2018
		CA 3013428 A1	10-08-2017
		KR 20180103985 A	19-09-2018
		SG 11201806429P A	30-08-2018
		TW 201731817 A	16-09-2017
		US 2017226137 A1	10-08-2017
		UY 37103 A	31-08-2017
		WO 2017135306 A1	10-08-2017