

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291472 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.30(22) Дата подачи заявки
2020.11.12

(51) Int. Cl. C07D 407/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/64 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) АМИДНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

(31) 201911103612.2; 202010326231.7;
202010679491.2

(32) 2019.11.12; 2020.04.23; 2020.07.15

(33) CN

(86) PCT/CN2020/128446

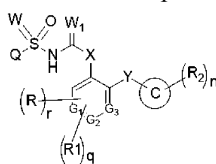
(87) WO 2021/093820 2021.05.20

(71) Заявитель:
ЧЭНДУ БАЙЮ ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Вэй Юнган, Чу Хунчжу, Гао Юэ, Сён
Линфэн, Су Гуйчжуань, Ван Мэйвэй,
Сунь И (CN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к амидному производному и его применению в медицине и, в частности, к амидному производному общей формулы (I) или его стереоизомеру, сольвату, метаболиту, дейтериду, пролекарству, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, а также к фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, и к применению указанных соединения или композиции для получения ингибитора NLRP3.



A1

202291472

202291472

A1

АМИДНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к амидному производному общей формулы (I) или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству, метаболиту, дейтериду, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, и его применению для получения ингибитора NLRP3.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

NOD-подобные рецепторы (NLR) нуклеотид-связывающего олигомеризующего домена (NOD) являются типом рецепторов распознавания образов (PRR) в цитоплазме клеток млекопитающих и играют важную роль при врожденном иммунном ответе. NLR представляют собой группу цитоплазматических белков с функцией сигнальной трансдукции и широко вовлечены в воспалительный ответ организмов. Семейство NLR состоит из NOD, NALP (NLRP), CIITA (NLRA) и IPAF (NLRC), при этом подсемейства NLRP и NLRC являются двумя основными типами NLR, и NLRP может подразделяться на инфламماسомы, такие как NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7 и NLRP12. Инфламмасома NLRP3 представляет собой мультибелковый комплекс, состоящий из самого белка NLRP3, каспазы-1 и апоптоз-ассоциированного Speck-подобного белка, содержащего CARD (ASC), и может распознавать различные эндогенные сигнальные молекулы, связанные с патогенными микроорганизмами и стрессом. Активация классической инфламмасомы NLRP3 инициируется путем комбинированной стимуляции двух сигналов. Первый сигнал активирует сигнальный путь TLR4 (TOLL-подобный рецептор 4), способствует транслокации в ядро фактора ядерной транскрипции κ B и индуцирует выработку предшественников, таких как IL-1 β и IL-18. Второй сигнал способствует образованию комплекса NLRP3/ASC/прокаспаза-1, а именно, NLRP3 при активации агрегирует с апоптоз-ассоциированным Speck-подобным белком, содержащим CARD (ASC), затем ASC взаимодействует с цистеиновой протеазой каспазой-1 с образованием комплекса, называемого инфламмасомой, форма-предшественник каспазы (прокаспаза-1) подвергается саморасщеплению с образованием активированной формы (Wen, H., Miao, E.A. & Ting, J.P, Mechanisms of NOD-like receptor-associated inflammasome activation, *Immunity*, 39, 432–441 (2013)), и активированная каспаза-1 расщепляет формы-предшественники провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, что обеспечивает их

превращение в активные формы IL-1 β и IL-18 и высвобождение за пределы клеток, и таким образом происходит рекрутинг воспалительных клеток с их агрегацией и усилением воспалительного ответа. Speck-подобный белок ASC также может рекрутировать и активировать каспазу-8, а затем расщеплять формы-предшественники IL-1 β и IL-18 для превращения их в зрелые формы и индуцирования тем самым пироптоза. Активация неклассических инфламмасом NLRP3 не зависит от активации сигнального пути TLR4 и инициируется путем прямого распознавания внутриклеточного LPS каспазой-11, что тем самым способствует активации и высвобождению гасдермина D с опосредованием гибели клеток (Lamkanfi, M. & Dixit, V.M. Mechanisms and functions of inflammasomes, *Cell*, 157, 1013–1022 (2014)).

Нарушенная активация инфламмасом NLRP3 тесно связана с процессом возникновения разных воспалительных заболеваний, включая наследственные заболевания КАПС (синдром Макла-Уэллса (MWS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром и младенческое мультисистемное воспалительное заболевание), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, неалкогольную жировую болезнь печени, атеросклероз, астму, нефропатию, энтерит, опухоль, подагру, нейродегенеративное заболевание, диабет, ожирение и т.д.

Доступные в настоящее время лекарственные препараты для лечения заболеваний, связанных с NLRP3, включают следующие: анакинра, антагонист рецептора рекомбинантного IL-1; канакинумаб, антитело, нейтрализующее IL-1 β ; и рилонацепт, агент, захватывающий растворимый рецептор IL-1, каждый из которых является биологическим продуктом. В последние годы было описано несколько низкомолекулярных ингибиторов NLRP3, таких как глибенкламид, партенолид, 3,4-метилендиокси- β -нитростирол. Тем не менее, приведенные выше лекарственные средства или низкомолекулярные соединения все же имеют недостатки, такие как низкая специфичность или малая активность. Таким образом, существует необходимость в разработке нового поколения низкомолекулярных ингибиторов NLRP3, обладающих высокой специфичностью и активностью для лечения аутоиммунных заболеваний, вызванных мутацией NLRP3.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к новому амидному производному или всем его стереоизомерам, сольватам, метаболитам, дейтеридам, фармацевтически приемлемым

$$\begin{array}{c}
 W \\
 \parallel \\
 Q-S-O-W_1 \\
 | \quad \backslash \\
 H \quad C=X \\
 \quad \quad \backslash \\
 (R)_r - G_1 = C - Y - C(R_2)_n \\
 \quad \quad / \quad \backslash \\
 \quad \quad (R_1)_q \quad G_2 \quad G_3
 \end{array}
 \tag{I}_\circ$$

Q выбран из 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и арил или гетероарил необязательно замещен 0-4 R^{q0};

R^{q0} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, OH, циано, нитро, $-NH_2$, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, C_{5-10} гетероарила, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила, $-OC(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)OC_{3-8}$ циклоалкила, $-OC(=O)C_{3-8}$ циклоалкила, $-OC(=O)C_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-C(=O)OC_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-C(=O)C_{6-10}$ арила, $-C(=O)OC_{6-10}$ арила, $-OC(=O)C_{6-10}$ арила, $-C(=O)C_{5-10}$ гетероарила, $-C(=O)OC_{5-10}$ гетероарила, $-OC(=O)C_{5-10}$ гетероарила, $-NHC_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-NHC(=O)C_{1-6}$ алкила, $-NHC(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-NHC(=O)C_{6-10}$ арила, $-NHC(=O)C_{5-10}$ гетероарила, $-NHC(=O)C_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-NHC(=O)C_{3-8}$ циклоалкила, $-NHC(=O)C_{1-6}$ алкила, $-NHC(=O)C_{2-6}$ алкинила, $-NHC(=O)C_{2-6}$ алкенила, $-NH(C=NR^{q1})NR^{q2}R^{q3}$, $-C(=O)NR^{q4}R^{q5}$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ алкила, $-S(=O)C_{1-6}$ алкила, $-S(=O)_2C_{1-6}$ алкила и $-S(=O)_2NR^{q2}R^{q3}$, при этом гетероциклоалкил или гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и указанные алкил, алкокси, NH_2 , алкенил, алкинил, гетероциклоалкил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 1 или более заместителями, выбранными из дейтерия, OH, галогена, циано, $=O$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-NR^{q4}R^{q5}$,

$=NR^{q6}$, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила, $-OC(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)NR^{q4}R^{q5}$, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, C_{5-10} гетероарила, $-C(=O)OC_{6-10}$ арила, $-OC(=O)C_{6-10}$ арила, $-OC(=O)C_{5-10}$ гетероарила, $-C(=O)OC_{5-10}$ гетероарила, $-OC(=O)C_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-C(=O)OC_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-OC(=O)C_{3-8}$ циклоалкила, $-C(=O)OC_{3-8}$ циклоалкила, $-NHC(=O)C_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-NHC(=O)C_{6-10}$ арила, $-NHC(=O)C_{5-10}$ гетероарила, $-NHC(=O)C_{3-8}$ циклоалкила, $-NHC(=O)C_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-NHC(=O)C_{2-6}$ алкенила и $-NHC(=O)C_{2-6}$ алкинила, при этом указанные заместители C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, C_{5-10} гетероарил, $-NHC(=O)C_{6-10}$ арил, $-NHC(=O)C_{5-10}$ гетероарил, $-NHC(=O)C_{3-8}$ гетероциклоалкил или $-NHC(=O)C_{3-8}$ циклоалкил обязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из OH, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^{q4}R^{q5}$ и $=O$; или

по меньшей мере одна пара R^{q0} и атом, к которому они присоединены, образуют 4-10-членный карбоцикл или 5-10-членный гетероцикл, при этом указанный гетероцикл содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, указанный карбоцикл или гетероцикл обязательно дополнительно замещен 1 или более заместителями, выбранными из OH, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-NR^{q4}R^{q5}$, $=NR^{q6}$, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила и $-C(=O)NR^{q4}R^{q5}$, и указанный C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси обязательно дополнительно замещен заместителем, выбранным из OH, галогена, $=O$, $-NR^{q4}R^{q5}$, $=NR^{q6}$, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, C_{5-10} гетероарила и $-C(=O)NR^{q4}R^{q5}$;

R^{q1} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{6-10} арила;

R^{q2} и R^{q3} выбраны из H и C_{1-6} алкила;

R^{q4} и R^{q5} выбраны из H, C_{1-6} алкила, $-NH(C=NR^{q1})NR^{q2}R^{q3}$, $-S(=O)_2NR^{q2}R^{q3}$, $-C(=O)R^{q1}$ и $-C(=O)NR^{q2}R^{q3}$, при этом C_{1-6} алкил обязательно дополнительно замещен 1 или более заместителями, выбранными из OH, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арила, C_{5-10} гетероарила, C_{3-8} циклоалкила и C_{3-8} гетероциклоалкила; или R^{q4} и R^{q5} образуют 3-8-членный гетероцикл с атомом N, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

R^{q6} представляет собой C_{1-6} алкил;

W выбран из O и NHR_a ;

W_1 представляет собой O;

R_a выбран из H, циано, гидроксигруппы, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

X представляет собой NH;

Y представляет собой CR_bR_c ;

каждый R_b и R_c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и 3-10-членного карбоцикла, при этом C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, необязательно содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; или

R_b и R_c образуют двойную связь;

каждый R и R_1 независимо выбран из дейтерия, H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкила, $-(C=O)O-C_{1-6}$ алкила, $-O(C=O)-C_{1-6}$ алкила, $-O(C=O)-3-10$ -членного карбоцикла, $-O(C=O)-3-10$ -членного гетероцикла, $-(C=O)O-3-10$ -членного карбоцикла, $-O(C=O)O-C_{1-6}$ алкила, 3-10-членного карбоцикла, 4-10-членного гетероцикла, $-NHC_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ и $(C=O)NR_{a1}R_{a2}$, при этом гетероцикл содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и алкил, алкенил, алкокси, карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, выбранными из OH, F, Cl, Br, I, CN, $NR_{a1}R_{a2}$, $=O$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкила, $-(C=O)O-C_{1-6}$ алкила, $-O(C=O)-C_{1-6}$ алкила, $-(C=O)O-3-10$ -членного карбоцикла, $-O(C=O)-3-10$ -членного карбоцикла, $-O(C=O)-3-10$ -членного гетероцикла, $-O(C=O)O-C_{1-6}$ алкила, 3-10-членного карбоцикла, 5-10-членного гетероцикла, $-NHCO-C_{1-6}$ алкила, $-NH(C=O)-3-10$ -членного карбоцикла, $-NH(C=O)-3-10$ -членного гетероцикла и $-(C=O)NR_{a1}R_{a2}$; или

R и R_1 совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное кольцо, при этом 4-8-членное кольцо содержит от 0 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и необязательно дополнительно замещено 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, $-NR_{a1}R_{a2}$, $=O$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(C=O)OC_{1-6}$ алкила, 3-10-членного карбоцикла и 5-10-членного гетероцикла;

C представляет собой 3-10-членный циклоалкил;

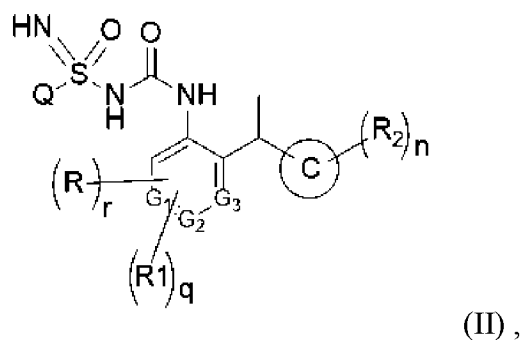
R_2 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, $-NR_{a1}R_{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} алкокси;

каждый G_1 , G_2 и G_3 независимо выбран из N и CH;

q и r выбраны из 0, 1 и 2;

n выбран из 0, 1, 2 и 3.

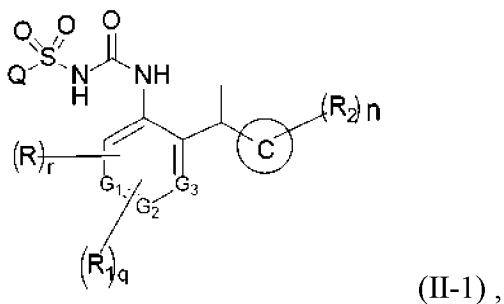
В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (II) или его стереоизомер, гидрат, метаболит, дейтерид, сольват, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл:



где

Q , R , R_1 , R_2 , C , G_1 , G_2 , G_3 , r , q и n являются такими, как определено для общей формулы (I).

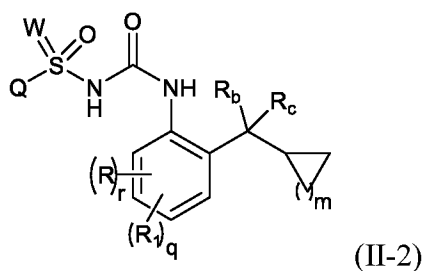
В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (II-1) или его стереоизомер, гидрат, метаболит, дейтерид, сольват, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл:



где

Q, R, R₁, R₂, C, G1, G2, G3, r, q и n являются такими, как определено для общей формулы (I).

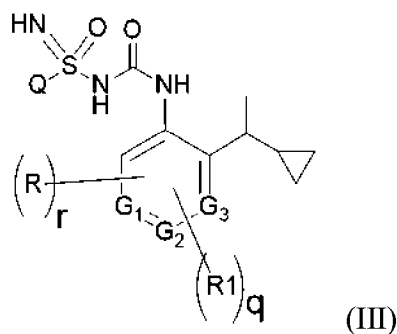
В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (II-2) или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл:



где Q, W, R, R₁, R_b, R_c, r и q являются такими, как определено для общей формулы (I);

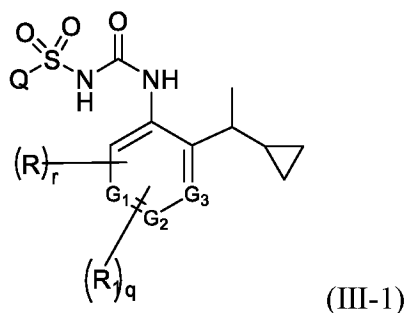
m выбран из 1, 2 и 3.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (III) или его стереоизомер, гидрат, метаболит, дейтерид, сольват, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл:



где Q, R, R₁, G1, G2, G3, r и q являются такими, как определено для общей формулы (I).

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (III-1) или его стереоизомер, гидрат, метаболит, дейтерид, сольват, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл:



где Q, R, R₁, G₁, G₂, G₃, г и q являются такими, как определено для общей формулы (I).

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (III) или (III-1) или его стереоизомер, гидрат, метаболит, дейтерид, сольват, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где:

Q выбран из 5-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и арил или гетероарил необязательно замещен 0-4 R^{q0};

R^{q0} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из C₁₋₄ алкила, галогена, OH, циано, -NH₂, C₂₋₄ алкенила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, -NHC₁₋₄ алкила и -N(C₁₋₄ алкил)₂, при этом гетероциклоалкил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и алкил, гетероциклоалкил и циклоалкил необязательно дополнительно замещены 1 или более заместителями, выбранными из дейтерия, OH, галогена, циано, C₁₋₄ алкила и -NR^{q4}R^{q5};

R^{q4} и R^{q5} выбраны из H и C₁₋₄ алкила;

W выбран из O и NH;

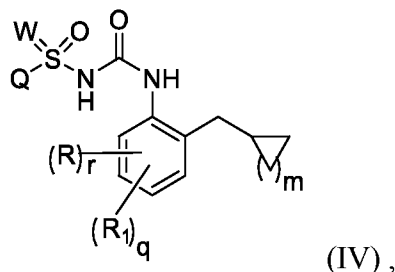
каждый R и R₁ независимо выбран из дейтерия, H, F, CN, OH, C₁₋₆ алкила и 4-6-членного гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и алкил или гетероцикл необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, выбранными из OH, F, CN и C₁₋₆ алкокси; или

R и R₁ совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-5-членное кольцо;

каждый G₁, G₂ и G₃ независимо выбран из CH;

q и г выбраны из 0, 1 и 2.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IV), или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл:



где Q, W, R, R₁, r и q являются такими, как определено для общей формулы (I);

m выбран из 1, 2 и 3.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IV), или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где:

Q выбран из 5-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и арил или гетероарил необязательно замещен 0-4 R^{q0};

R^{q0} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из C₁₋₄ алкила, галогена, OH, циано, -NH₂, C₂₋₄ алкенила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, -NHC₁₋₄ алкила и -N(C₁₋₄ алкил)₂, при этом гетероциклоалкил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и алкил, гетероциклоалкил и циклоалкил необязательно дополнительно замещены 1 или более заместителями, выбранными из дейтерия, OH, галогена, циано, C₁₋₄ алкила и -NR^{q4}R^{q5};

R^{q4} и R^{q5} выбраны из H и C₁₋₄ алкила;

W выбран из O и NH;

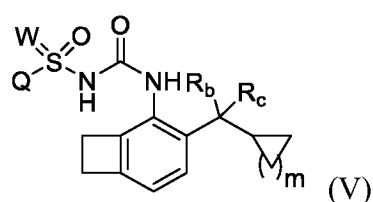
каждый R и R₁ независимо выбран из дейтерия, H, F, CN, OH, C₁₋₆ алкила и 4-6-членного гетероцикла, при этом гетероцикл содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и алкил или гетероцикл необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, выбранными из OH, F, CN и C₁₋₆ алкокси; или

R и R₁ совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-членное кольцо или 5-членное кольцо;

q и г выбраны из 0, 1 и 2;

m выбран из 1, 2 и 3.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (V), или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл:



где Q, W, R_b и R_c являются такими, как определено для общей формулы (I);

m выбран из 1, 2 и 3.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (V), или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где:

Q выбран из 5-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и арил или гетероарил необязательно замещен 0-4 R^{q0};

R^{q0} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из C₁₋₄ алкила, галогена, OH, циано, -NH₂, C₂₋₄ алкенила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, -NHC₁₋₄ алкила и -N(C₁₋₄ алкил)₂, при этом гетероциклоалкил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и алкил, гетероциклоалкил и циклоалкил необязательно дополнительно замещены 1 или более заместителями, выбранными из дейтерия, OH, галогена, циано, C₁₋₄ алкила и -NR^{q4}R^{q5};

R^{q4} и R^{q5} выбраны из H и C₁₋₄ алкила;

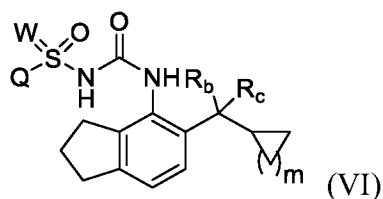
W выбран из O и NH;

каждый R_b и R_c независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и 3-5-членного карбоциклила, при этом 3-5-членный карбоциклил предпочтительно представляет собой 3-членный, 4-членный или 5-членный циклоалкил;

q и $г$ выбраны из 0, 1 и 2;

m выбран из 1, 2 и 3.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (VI) или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл:



где Q, W, R_b и R_c являются такими, как определено для общей формулы (I);

m выбран из 1, 2 и 3.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (VI) или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где:

Q выбран из 5-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и арил или гетероарил необязательно замещен 0-4 R^{q0} ;

R^{q0} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, OH, циано, $-NH_2$, C_{2-4} алкенила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, $-NHC_{1-4}$ алкила и $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, при этом гетероциклоалкил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и алкил, гетероциклоалкил и циклоалкил необязательно дополнительно замещены 1 или более заместителями, выбранными из дейтерия, OH, галогена, циано, C_{1-4} алкила и $-NR^{q4}R^{q5}$;

R^{q4} и R^{q5} выбраны из H и C_{1-4} алкила;

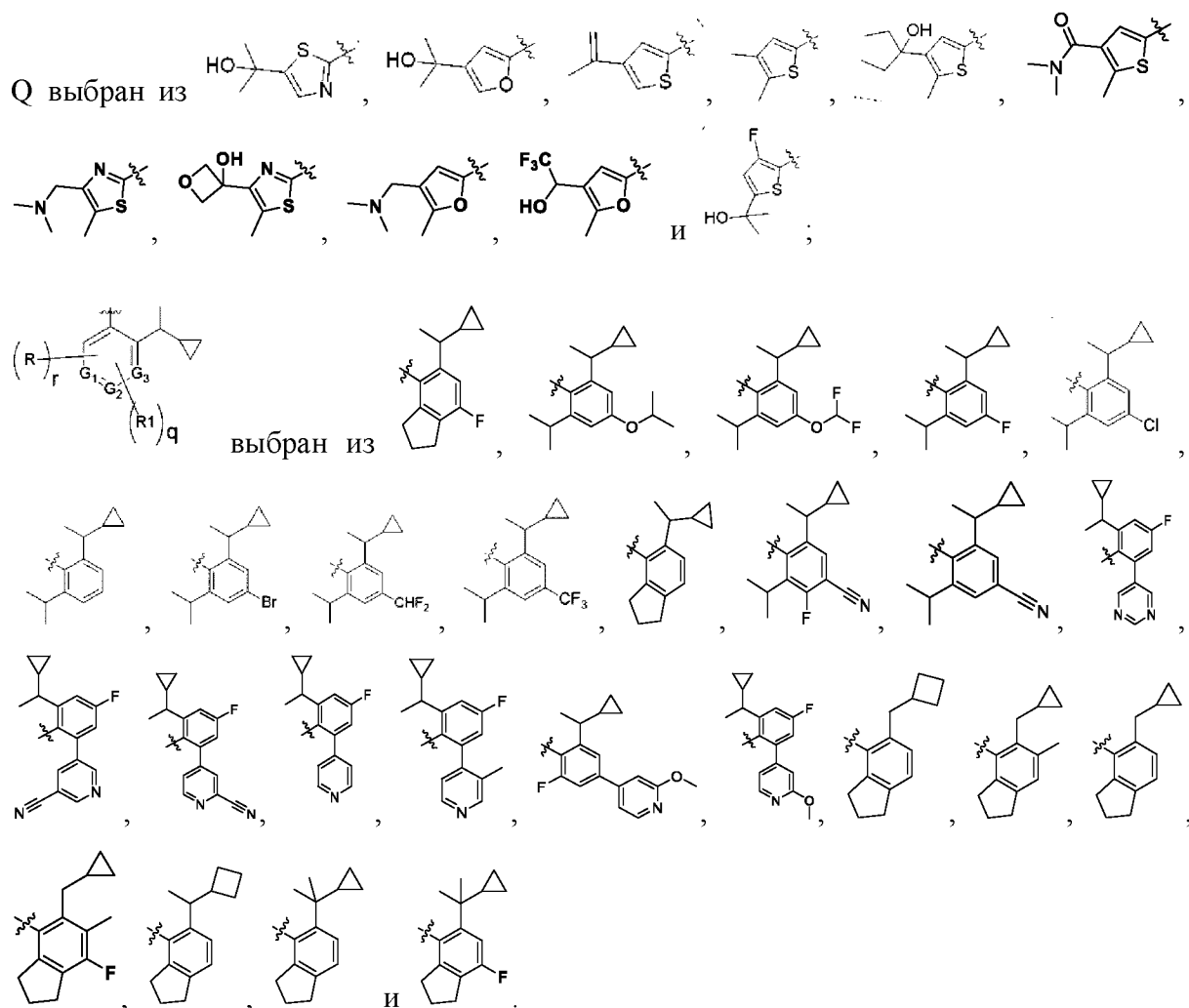
W выбран из O и NH;

каждый R_b и R_c независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и 3-5-членного карбоциклила, при этом 3-5-членный карбоциклил предпочтительно представляет собой 3-членный, 4-членный или 5-членный циклоалкил;

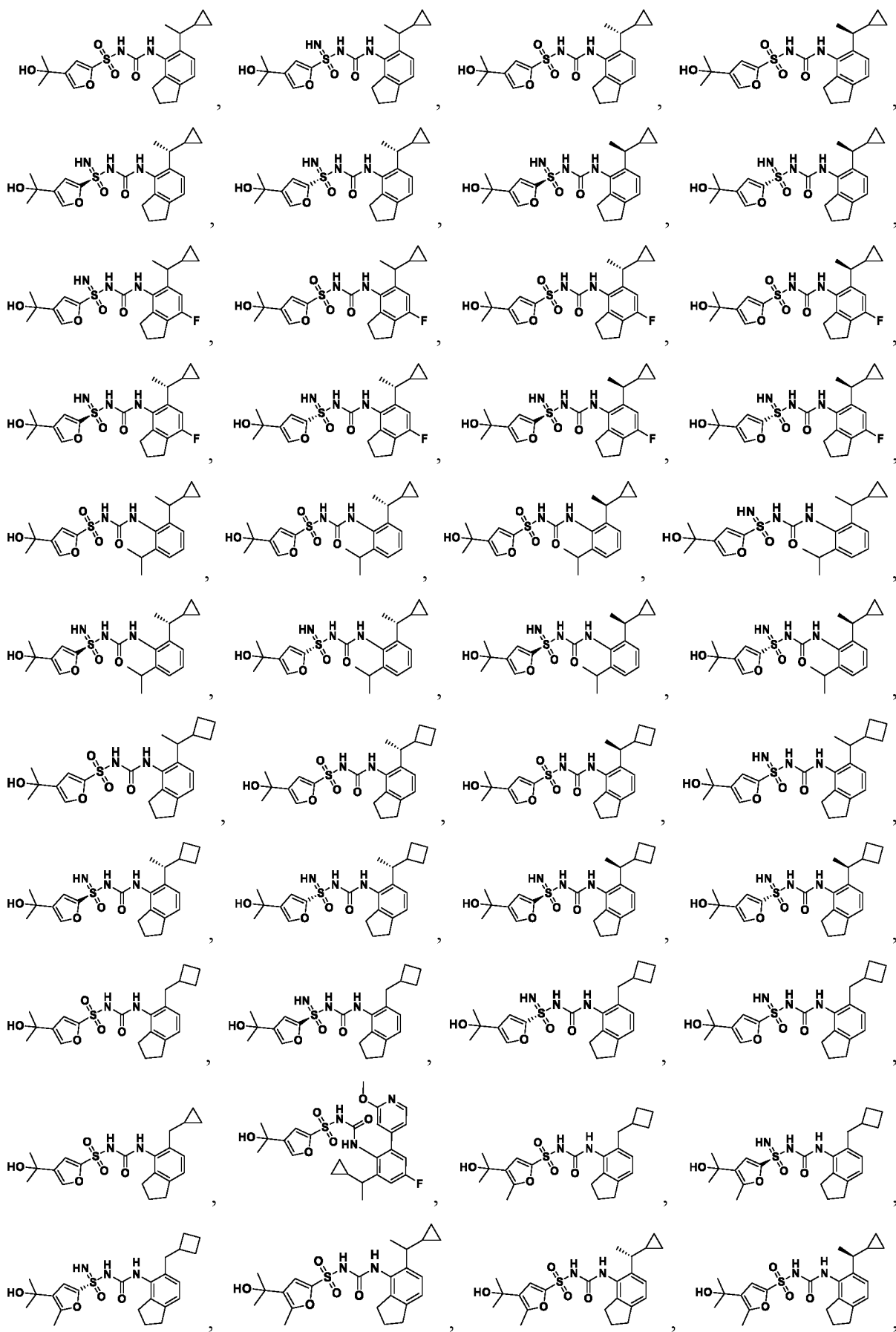
q и r выбраны из 0, 1 и 2;

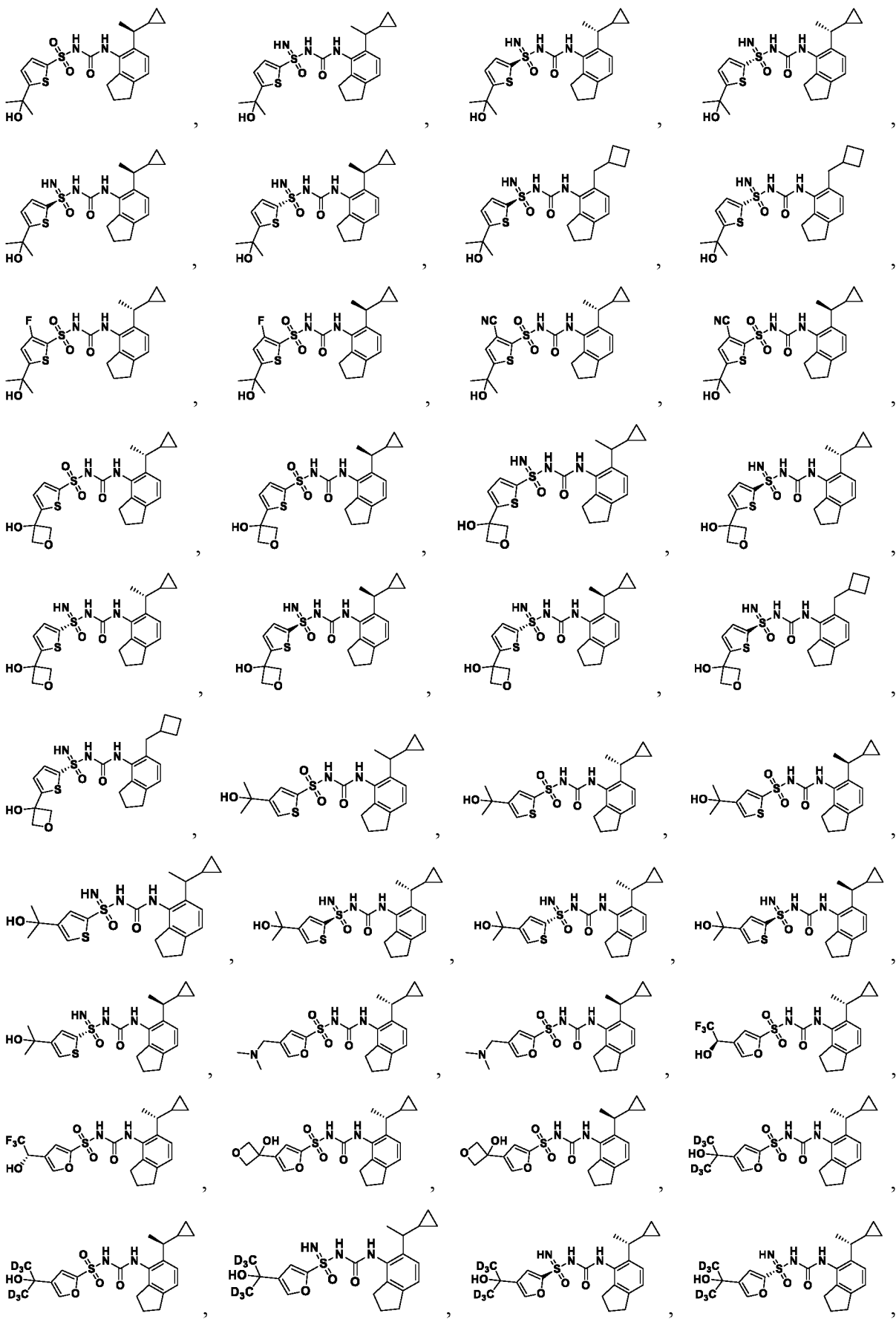
m выбран из 1, 2 и 3.

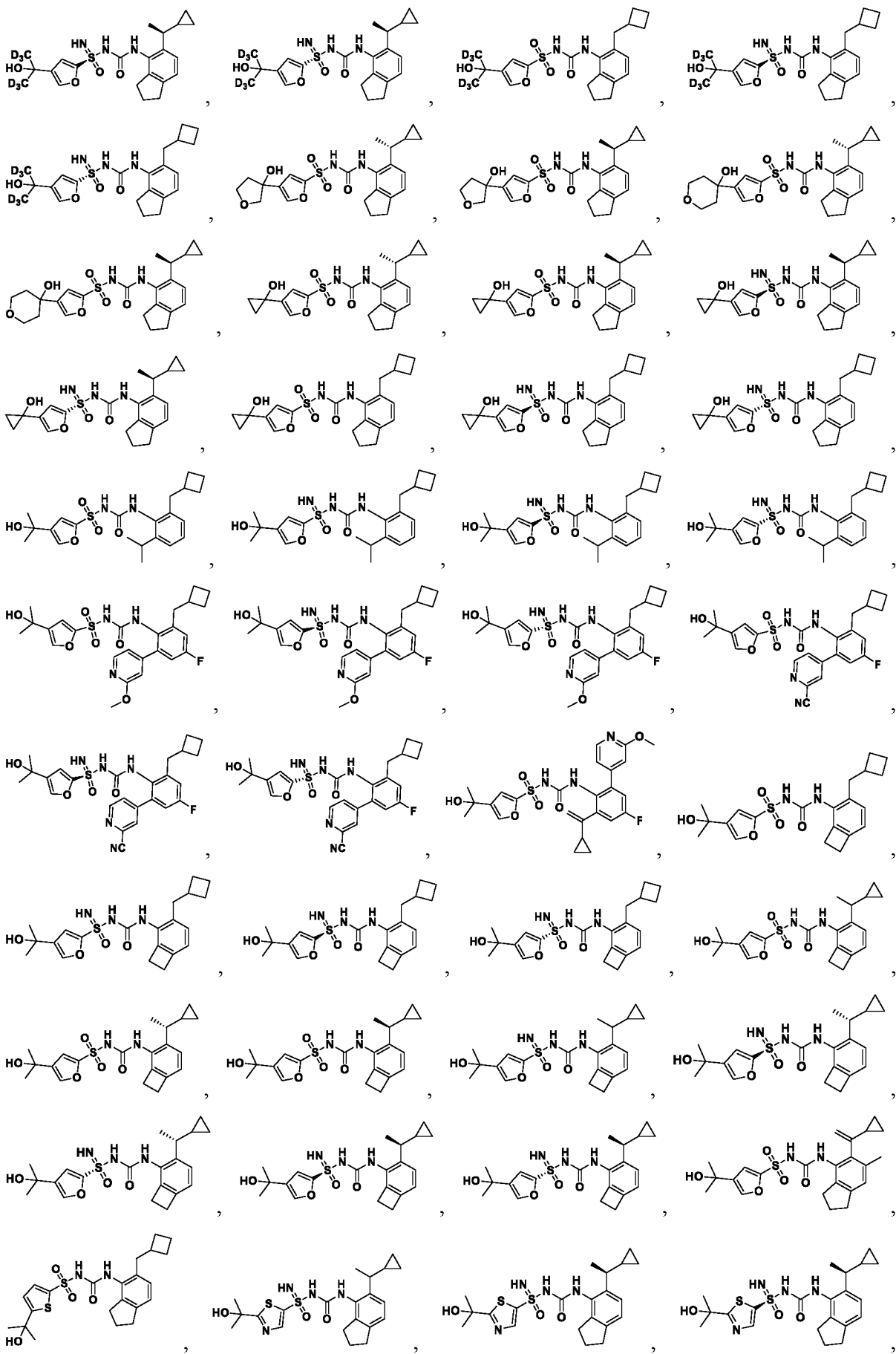
В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (IV), (V) или (VI), или его стереоизомер, гидрат, метаболит, дейтерид, сольват, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где:

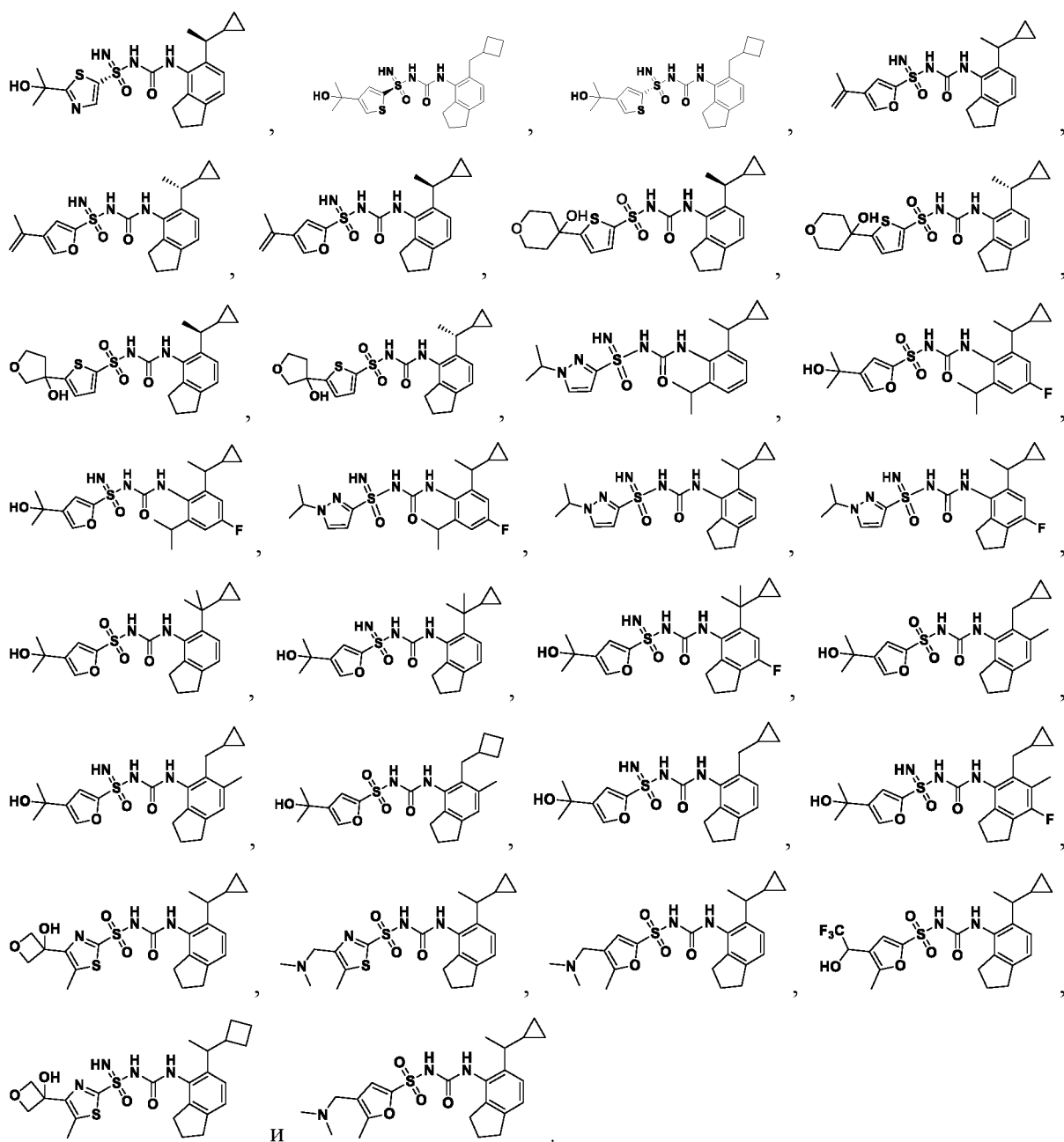


Соединение, предложенное в одном или более вариантах реализации настоящего изобретения, выбрано, но не ограничивается указанными, из следующих структур:

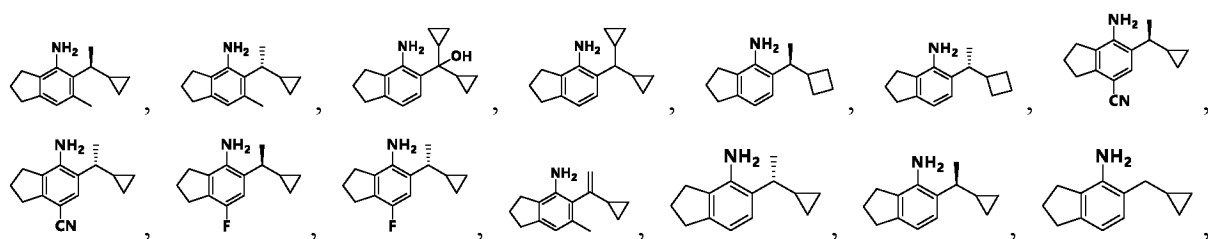


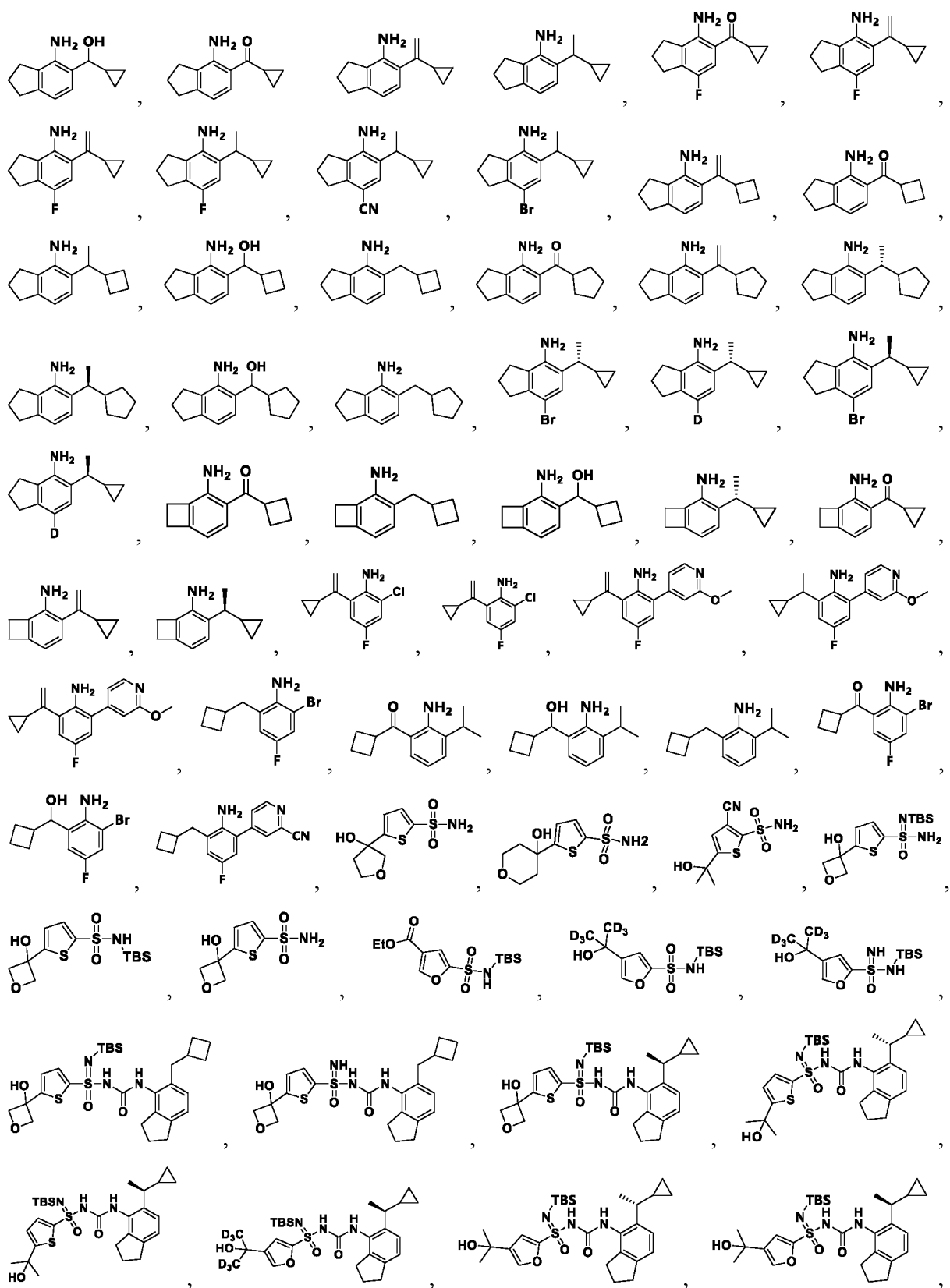


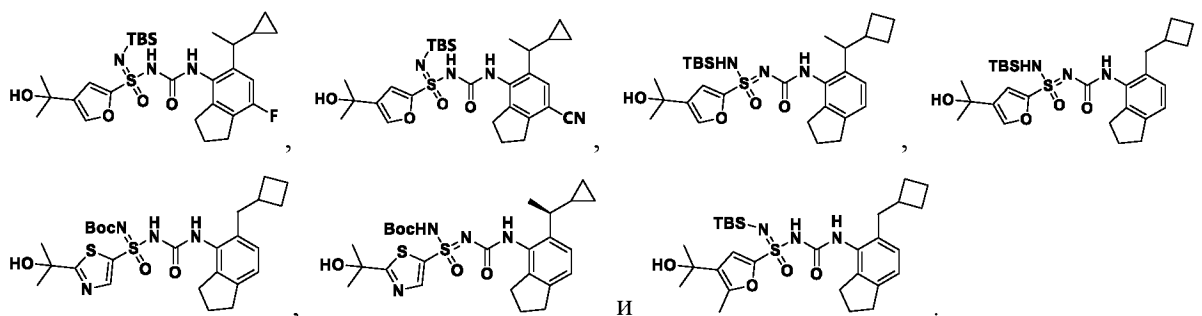




В настоящем изобретении также предложено промежуточное соединение для получения соединения формулы (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (IV), (V) или (VI), при этом промежуточное соединение выбрано, но не ограничивается указанными, из следующих структур:







В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (IV), (V) или (VI) или конкретной структуры, описанной выше, или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, фармацевтически приемлемую соль, сокристалл или пролекарство и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение фармацевтической композиции, соединения общей формулы (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (IV), (V) или (VI) или конкретной структуры, описанной выше, или его стереоизомера, сольвата, метаболита, дейтерида, фармацевтически приемлемой соли, сокристалла или пролекарства, описанного в настоящем документе, для получения ингибитора NLRP3.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения заболевание, которое лечат ингибитором NLRP3, выбрано из воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, заболеваний сердечно-сосудистой системы, рака, заболеваний почечной системы, заболеваний желудочно-кишечного тракта, заболеваний дыхательной системы, заболеваний эндокринной системы и заболеваний центральной нервной системы.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения заболевание, которое лечат ингибитором NLRP3, выбрано из криопирин-ассоциированного периодического синдрома (КАПС), синдрома Макла-Уэллса (MWS), семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), младенческого мультисистемного воспалительного заболевания (NOMID), семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ), неалкогольного стеатогепатита, алкогольной болезни печени, заболевания «трансплантат-против-хозяина», рассеянного склероза (РС), ревматоидного артрита, диабета I типа, диабета II типа, псориаза, болезни Альцгеймера, атеросклероза, подагры и хронической болезни почек.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ ингибирования NLRP3, который включает приведение соединения формулы (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (IV), (V) или (VI) или конкретной структуры, описанной выше, или его стереоизомера, сольвата, метаболита, дейтерида, фармацевтически приемлемой соли, сокристалла или пролекарства, описанного в настоящем документе, или композиции, описанной в настоящем документе, в контакт с субъектом, нуждающимся в этом.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, связанного с NLRP3, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (IV), (V) или (VI) или конкретной структуры, описанной выше, или его стереоизомера, сольвата, метаболита, дейтерида, фармацевтически приемлемой соли, сокристалла или пролекарства, описанного в настоящем документе, или композиции, описанной в настоящем документе.

В одном или более вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), (II), (II-1), (II-2), (III), (III-1), (IV), (V) или (VI) или конкретной структуры, описанной выше, или его стереоизомера, сольвата, метаболита, дейтерида, фармацевтически приемлемой соли, сокристалла или пролекарства для применения для лечения заболевания, связанного с NLRP3, или в качестве ингибитора NLRP3.

Если не утверждается иное, термины, используемые в настоящем описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

Каждый из атомов углерода, водорода, кислорода, серы, азота, F, Cl, Br и I, включенных в группы и соединения, описанные в настоящем документе, включает соответствующие изотопы, и атомы углерода, водорода, кислорода, серы или азота, включенные в группы и соединения, описанные в настоящем документе, необязательно дополнительно заменены одним или более соответствующими изотопами, при этом изотопы углерода включают ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C , изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (D, также называемый тяжелым водородом) и тритий (T, также называемый сверхтяжелым водородом), изотопы кислорода включают ^{16}O , ^{17}O и ^{18}O , изотопы серы включают ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S и ^{36}S , изотопы азота включают ^{14}N и ^{15}N , изотопы фтора включают ^{17}F и ^{19}F , изотопы хлора включают ^{35}Cl и ^{37}Cl , и изотопы брома включают ^{79}Br и ^{81}Br .

«Алкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной алифатической углеводородной группе, состоящей из 1-20 атомов углерода, предпочтительно алкильная группа состоит из 1-8 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8) атомов углерода, более предпочтительно алкильная группа состоит из 1-6 атомов углерода, и еще более предпочтительно алкильная группа состоит из 1-4 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, необутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, *n*-гексил и их разные разветвленные изомеры; если алкил является замещенным, то он может быть необязательно дополнительно замещен 1 или более заместителями.

«Алкокси» относится к группе, образованной путем замещения по меньшей мере 1 атома углерода в алкильной группе атомом кислорода. Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, *n*-пентокси, *n*-гексокси, циклопропокси и циклобутокси. Алкил определен так же, как и «алкил», описанный выше.

«Алкенил» относится к линейной или разветвленной ненасыщенной алифатической углеводородной группе, содержащей от 1 до 10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) углерод-углеродных двойных связей и состоящей из 2-20 атомов углерода, предпочтительно алкенильная группа состоит из 2-12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) атомов углерода, более предпочтительно алкенильная группа состоит из 2-8 атомов углерода, и еще более предпочтительно алкенильная группа состоит из 2-6 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают винил, пропен-2-ил, бутен-2-ил, пентен-2-ил, пентен-4-ил, гексен-2-ил, гексен-3-ил, гептен-2-ил, гептен-3-ил, гептен-4-ил, октен-3-ил, нонен-3-ил, децен-4-ил и ундецен-3-ил. Алкенил может быть необязательно дополнительно замещен 1 или более заместителями.

«Алкинил» относится к линейной или разветвленной ненасыщенной алифатической углеводородной группе, содержащей от 1 до 10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) углерод-углеродных тройных связей и состоящей из 2-20 атомов углерода, предпочтительно алкинильная группа состоит из 2-12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) атомов углерода, более предпочтительно алкинильная группа состоит из 2-8 атомов углерода, и еще более предпочтительно алкинильная группа состоит из 2-6 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил, бутин-1-ил, бутин-2-ил, бутин-3-ил, 3,3-диметилбутин-2-ил, пентин-1-ил, пентин-2-ил, гексин-1-ил, гептин-1-ил, гептин-3-ил, гептин-4-ил, октин-3-ил, нонин-3-ил,

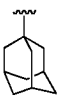
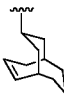
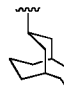
децин-4-ил, ундец-3-ил и додецин-4-ил. Алкинил может быть необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями.

«Арил» относится к замещенному или незамещенному ароматическому кольцу. Он может представлять собой 5-8-членную (например, 5-, 6-, 7- или 8-членную) моноциклическую систему колец, 5-12-членную (например, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую систему колец или 10-15-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную) трициклическую систему колец и может представлять собой мостиковое кольцо или спиро-кольцо. Неограничивающие примеры включают фенил и нафтил. Арил может быть необязательно дополнительно замещен 1 или более заместителями.

«Гетероарил» относится к замещенному или незамещенному ароматическому кольцу. Он может представлять собой 3-8-членную (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную) моноциклическую систему колец, 5-12-членную (например, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую систему колец или 10-15-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную) трициклическую систему колец и содержит от 1 до 6 (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) гетероатомов, выбранных из N, O и S, и предпочтительно представляет собой 5-8-членный гетероарил. От 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4) атомов N и S, необязательно замещенных в кольце гетероарила, могут быть окислены до разных степеней окисления. Гетероарил может быть присоединен к гетероатому или атому углерода и может представлять собой мостиковое кольцо или спиро-кольцо. Неограничивающие примеры включают циклический пиридинил, фуранил, тиенил, пиранил, пирролил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, имидазолил, пиперидинил, бензимидазолил, бензопиридинил и пирролопиридинил. Гетероарил необязательно дополнительно замещен 1 или более заместителями.

«Карбоциклил» или «карбоцикл» относится к насыщенному или ненасыщенному ароматическому или неароматическому кольцу. Карбоциклил, если он представляет собой ароматическое кольцо, определен так же, как и «арил», описанный выше; а если он представляет собой неароматическое кольцо, то может представлять собой 3-10-членную (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную) моноциклическую систему колец, 4-12-членную (например, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую систему колец или 10-15-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную) трициклическую систему колец и может представлять собой мостиковое кольцо или спиро-кольцо. Неограничивающие примеры включают циклопропил,

циклобутил, циклопентил, 1-циклопентил-1-алкенил, 1-циклопентил-2-алкенил, 1-циклопентил-3-алкенил, циклогексил, 1-циклогексил-2-алкенил, 1-циклогексил-3-алкенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклооктил, циклононил,

циклодецил, циклоундецил, циклододецил, , ,  и . «Карбоциклил» или «карбоцикл» необязательно дополнительно замещен 1 или более заместителями.

«Гетероциклил» или «гетероцикл» относится к насыщенному или ненасыщенному ароматическому или неароматическому гетероциклу. Гетероциклил, если он представляет собой ароматический гетероцикл, определен так же, как и «гетероарил», описанный выше; а если он представляет собой неароматический гетероцикл, то может представлять собой 3-10-членную (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную) моноциклическую систему колец, 4-12-членную (например, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую систему колец или 10-15-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную) трициклическую систему колец и содержит от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из N, O и S, и предпочтительно представляет собой 3-8-членный гетероциклил. От 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4) атомов N и S, необязательно замещенных в кольце «гетероциклила» или «гетероцикла», могут быть окислены до разных степеней окисления; «гетероциклил» или «гетероцикл» может быть присоединен к гетероатому или атому углерода и может представлять собой мостиковое кольцо или спиро-кольцо. Неограничивающие примеры «гетероциклила» или «гетероцикла» включают эпоксиэтил, эпоксипропил, азиридирил, оксетанил, азетидинил, тиетанил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксанил, азепанил, оксепанил, тиепанил, оксоазепинил, диазепинил, тиазепинил, пиридинил, пиперидинил, гомопиперидинил, фуранил, тиенил, пиранил, *N*-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиперазинил, гомопиперазинил, имидазолил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксатианил, 1,3-дитианил, дигидрофуранил, дитиаацклопентил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, бензимидазолил, бензопиридинил, пирролопиридинил, бензодигидрофуранил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2*H*-пиранил, 4*H*-пиранил, диоксациклогексил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидротиенил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексил, 3-азабицикло[4.1.0]гептил,

азабицикло[2.2.2]гексил, 3*H*-индолилхинолизинил, *N*-пиридилмочевину, 1,1-диоксотiomорфолинил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[5.2.0]нонил, оксатрицикло[5.3.1.1]додецил, азаадамантил и оксаспиро[3.3]гептил. «Гетероциклил» или «гетероцикл» может быть необязательно дополнительно замещен 1 или более заместителями.

«Циклоалкил» относится к насыщенной циклической углеводородной группе, кольцо в которой может представлять собой 3-10-членную (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную) моноциклическую систему колец, 4-12-членную (например, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую систему колец или 10-20-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- или 20-членную) полициклическую систему колец. В кольце предпочтительно присутствуют от 3 до 10 атомов углерода, еще более предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода. Неограничивающие примеры «циклоалкила» включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопропенил, циклобутенил, цикlopентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,5-циклооктадиенил, 1,4-циклогексадиенил, циклогептатриенил и т.д. Если циклоалкил является замещенным, то он может быть необязательно дополнительно замещен 1 или более заместителями.

«Гетероциклоалкил» относится к замещенной или незамещенной насыщенной неароматической циклической группе. Он может представлять собой 3-8-членную (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную) моноциклическую систему колец, 4-12-членную (например, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую систему колец или 10-15-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную) трициклическую систему колец и содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и предпочтительно представляет собой 3-8-членный гетероциклил. 1, 2 или 3 атома N и S, необязательно замещенные в кольце «гетероциклоалкила» могут быть окислены до разных степеней окисления; «гетероциклоалкил» может быть присоединен к гетероатому или атому углерода и может представлять собой мостиковое кольцо или спиро-кольцо. Неограничивающие примеры «гетероциклоалкила» включают эпоксиэтил, азиридилил, оксетанил, азетидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксанил, азепанил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил, тетрагидрофуранил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[5.2.0]нонил, оксатрицило[5.3.1.1]додецил, азаадамантил и оксаспиро[3.3]гептил.

Если «алкил», «алкокси», «алкенил», «алкинил», «арил», «гетероарил», «карбоцикл», «карбоцикл», «гетероцикл», «гетероциклоалкил» или «гетероциклил, описанный в настоящем документе является замещенным, то он может быть необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксид, меркапто, нитро, циано, амино, C₁₋₆ алкиламино, =O, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, -NR^{q4}R^{q5}, =NR^{q6}, -C(=O)OC₁₋₆ алкила, -OC(=O)C₁₋₆ алкила, -C(=O)NR^{q4}R^{q5}, C₃₋₈ циклоалкила, C₃₋₈ гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, C₅₋₁₀ гетероарила, -C(=O)OC₆₋₁₀ арила, -OC(=O)C₆₋₁₀ арила, -OC(=O)C₅₋₁₀ гетероарила, -C(=O)OC₅₋₁₀ гетероарила, -OC(=O)C₃₋₈ гетероциклоалкила, -C(=O)OC₃₋₈ гетероциклоалкила, -OC(=O)C₃₋₈ циклоалкила, -C(=O)OC₃₋₈ циклоалкила, -NHC(=O)C₃₋₈ гетероциклоалкила, -NHC(=O)C₆₋₁₀ арила, -NHC(=O)C₅₋₁₀ гетероарила, -NHC(=O)C₃₋₈ циклоалкила, -NHC(=O)C₃₋₈ гетероциклоалкила, -NHC(=O)C₂₋₆ алкенила и -NHC(=O)C₂₋₆ алкинила, при этом сам заместитель C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₈ гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, C₅₋₁₀ гетероарил, -NHC(=O)C₆₋₁₀ арил, -NHC(=O)C₅₋₁₀ гетероарил, -NHC(=O)C₃₋₈ гетероциклоалкил или -NHC(=O)C₃₋₈ циклоалкил необязательно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, -NR^{q4}R^{q5} и =O, R^{q1} выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси и C₆₋₁₀ арила, и R^{q2} и R^{q3} выбраны из H и C₁₋₆ алкила, при этом R^{q4} и R^{q5} выбраны из H, C₁₋₆ алкила, -NH(C=NR^{q1})NR^{q2}R^{q3}, -S(=O)₂NR^{q2}R^{q3}, -C(=O)R^{q1} и -C(=O)NR^{q2}R^{q3}, при этом C₁₋₆ алкил необязательно дополнительно замещен 1 или более заместителями, выбранными из OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₀ арила, C₅₋₁₀ гетероарила, C₃₋₈ циклоалкила и C₃₋₈ гетероциклоалкила; или R^{q4} и R^{q5} совместно с атомом N образуют 3-8-членный гетероцикл, который может содержать 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O и S.

«Фармацевтически приемлемая соль» или «фармацевтически приемлемая соль соединения» относится к соли, полученной в результате взаимодействия соединения, описанного в настоящем документе, в форме свободной кислоты с нетоксичным неорганическим или органическим основанием или в результате взаимодействия соединения, описанного в настоящем документе, в форме свободного основания с нетоксичной неорганической или органической кислотой, и при этом в указанной соли сохраняются биодоступность и характеристики соединения, описанного в настоящем документе, в форме свободной кислоты или свободного основания.

«Фармацевтическая композиция» относится к смеси одного или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей или пролекарств и других химических компонентов, при этом «другие химические компоненты» относятся к фармацевтически приемлемым носителям, вспомогательным веществам и/или одному или более другим терапевтическим агентам.

«Носитель» относится к материалу, который не вызывает значительное раздражение в организме и не устраняет биологическую активность и характеристики вводимого соединения.

«Вспомогательное вещество» относится к инертному веществу, добавляемому в фармацевтическую композицию для облегчения введения соединения. Неограничивающие примеры включают карбонат кальция, фосфат кальция, сахара, крахмалы, производные целлюлозы (включая микрокристаллическую целлюлозу), желатин, растительные масла, полиэтиленгликоли, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связывающие вещества и разрыхлители.

«Пролекарство» относится к соединению, описанному в настоящем документе, которое может в результате метаболизма *in vivo* приобретать биологическую активность. Пролекарство, описанное в настоящем документе, получают путем модификации amino или карбоксила в соединении, описанном в настоящем документе, и при этом модификация может быть удалена путем традиционной обработки или удалена *in vivo* с получением исходного соединения. Если пролекарство, описанное в настоящем документе, вводят субъекту-млекопитающему, то пролекарство расщепляется с образованием свободного amino или карбоксила.

«Сокристалл» относится к кристаллу, образованному в результате соединения активного фармацевтического ингредиента (АФИ) и агента, образующего сокристалл (CCF), посредством водородной связи или других нековалентных связей, при этом АФИ и CCF являются твердыми в чистом состоянии при комнатной температуре, и компоненты присутствуют в фиксированном стехиометрическом отношении. Сокристалл представляет собой многокомпонентный кристалл, включая как бинарный сокристалл, образованный двумя нейтральными твердыми веществами, так и многокомпонентный сокристалл, образованный нейтральным твердым веществом и солью или сольватом.

«Стереоизомер» относится к изомерам, образующимся в результате различного пространственного расположения атомов в молекуле, включая *цис-транс*-изомеры, энантиомеры и конформеры.

«Необязательный», «необязательно», «выборочный» или «выборочно» означает, что описываемое далее событие или условие может, но необязательно, происходить или выполняться, и в описание включены случаи, в которых событие или условие происходит или выполняется, и случаи, в которых событие или условие не происходит или не выполняется. Например, «гетероциклил, необязательно замещенный алкилом» означает, что алкил может, но не обязательно, присутствовать, и в описание включен случай, в котором гетероциклил замещен алкилом, и случай, в котором гетероциклил не замещен алкилом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В нижеследующих примерах подробно проиллюстрированы технические схемы согласно настоящему изобретению, которые входят в объем охраны настоящего изобретения, но не ограничивают его.

Структуру соединения определяли путем спектрометрии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (МС). Сдвиги ЯМР (δ) выражены в 10^{-6} (ppm). Анализ методом ЯМР проводили на ЯМР-спектрометрах (Bruker Avance III 400 и Bruker Avance 300) с использованием дейтерированного диметилсульфоксида (DMSO- d_6), дейтерированного хлороформа ($CDCl_3$) и дейтерированного метанола (CD_3OD) в качестве растворителей и тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта;

Измерение методом МС проводили на Agilent 6120B (ИЭР) и Agilent 6120B (ХИАД);

Измерение методом ВЭЖХ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе 1260DAD (Zorbax SB-C18 100×4,6 мм, 3,5 мкм);

Пластину с силикагелем Yantai Yellow Sea HSGF254 или Qingdao GF254 использовали в качестве пластины с силикагелем для тонкослойной хроматографии (ТСХ). Для ТСХ использовали пластины с силикагелем толщиной 0,15–0,20 мм, а для разделения и очистки продукта путем ТСХ – толщиной 0,4–0,5 мм;

В качестве носителя для колоночной хроматографии в общем случае использовали силикагель Yantai Yellow Sea 200–300 меш;

известные исходные вещества согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы способами, известными в данной области техники, или могут быть приобретены в компаниях, таких как Shanghai Titan Scientific, Energy Chemical, Shanghai DEMO Medical, Chengdu Kelong Chemical, Accela ChemBio и J&K Scientific;

атмосфера азота означает, что реакционная колба соединена с баллоном с азотом объемом примерно 1 л;

атмосфера водорода означает, что реакционная колба соединена с баллоном с водородом объемом примерно 1 л;

в реакции гидрирования процедуру вакуумирования и нагнетания водорода, как правило, проводят по 3 раза;

реакции осуществляют в атмосфере азота, если в примерах конкретно не указано иное;

раствор представляет собой водный раствор, если в примерах конкретно не указано иное;

температура взаимодействия представляет собой комнатную температуру, и оптимальная температура взаимодействия при комнатной температуре составляет 20-30°C, если в примерах конкретно не указано иное;

ДХМ: дихлорметан;

ЭА: этилацетат;

HCl: хлороводородная кислота;

ТГФ: тетрагидрофуран;

ДМФА: *N,N*-диметилформамид;

ПЭ: петролейный эфир;

ТСХ: тонкослойная хроматография;

СФХ: сверхкритическая флюидная хроматография;

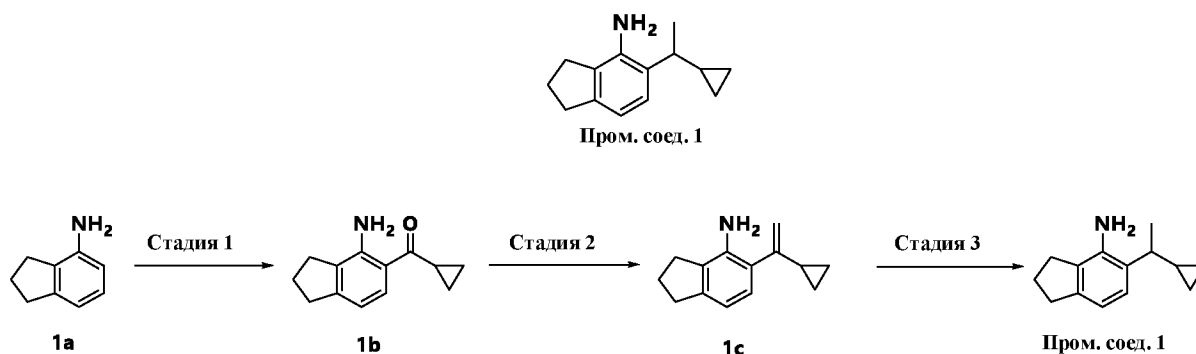
NCS: *N*-хлорсукцинимид;

Pd(dppf)Cl₂: дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия.

Пример

Промежуточное соединение 1

5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (промежуточное соединение 1)



Стадия 1:

(4-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)(циклопропил)метанон (**1b**)

Растворяли соединение **1a** (20,0 г, 150,16 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (200 мл) в 500 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до 0°C на бане лед-соль. Затем медленно по каплям добавляли раствор трихлорида бора (150 мл, 1 М, 150,16 ммоль) в дихлорметане и поддерживали температуру, и проводили взаимодействие в полученном растворе в течение 10 минут после завершения добавления по каплям. Затем добавляли трихлорид алюминия (22,0 г, 165,20 ммоль) и циклопропилцианид (15,1 г, 225,24 ммоль) и нагревали реакционную систему до 80°C, проводили взаимодействие в течение 4 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 2 М HCl (160 мл) на ледяной бане и нагревали полученную реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 1 часа. После завершения реакции охлаждали реакционную систему до комнатной температуры и экстрагировали ДХМ (200 мл × 3). Промывали органическую фазу 2 М раствором гидроксида натрия (160 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением соединения **1b** в виде белого твердого вещества (17,1 г, выход 57,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,87 (d, 1H), 6,90 (ушир., 2H), 6,54 (d, 1H), 2,84 (t, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 0,96-0,87 (m, 4H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 202,1 [M+1].

Стадия 2:

5-(1-циклопропилвинил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**1c**)

Растворяли соединение бромид метилтрифенилфосфония (24,8 г, 69,6 ммоль) в ТГФ (300 мл) в 500 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до 0°C на бане лед-соль. Медленно добавляли *трет*-бутоксид калия (7,8 г, 69,6 ммоль), поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут. Добавляли соединение **1b** (7,0 г, 34,8 ммоль) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и добавляли ЭА (100 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 30:1) с получением соединения **1c** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (6,4 г, выход 92,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 6,64 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,37 (ушир., 2H), 2,77 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 1H), 0,69-0,64 (m, 2H), 0,40-0,36 (m, 2H); ЖХ-МС m/z (ИЭР) = 200,1 [M+1].

Стадия 3:

5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**промежуточное соединение 1**)

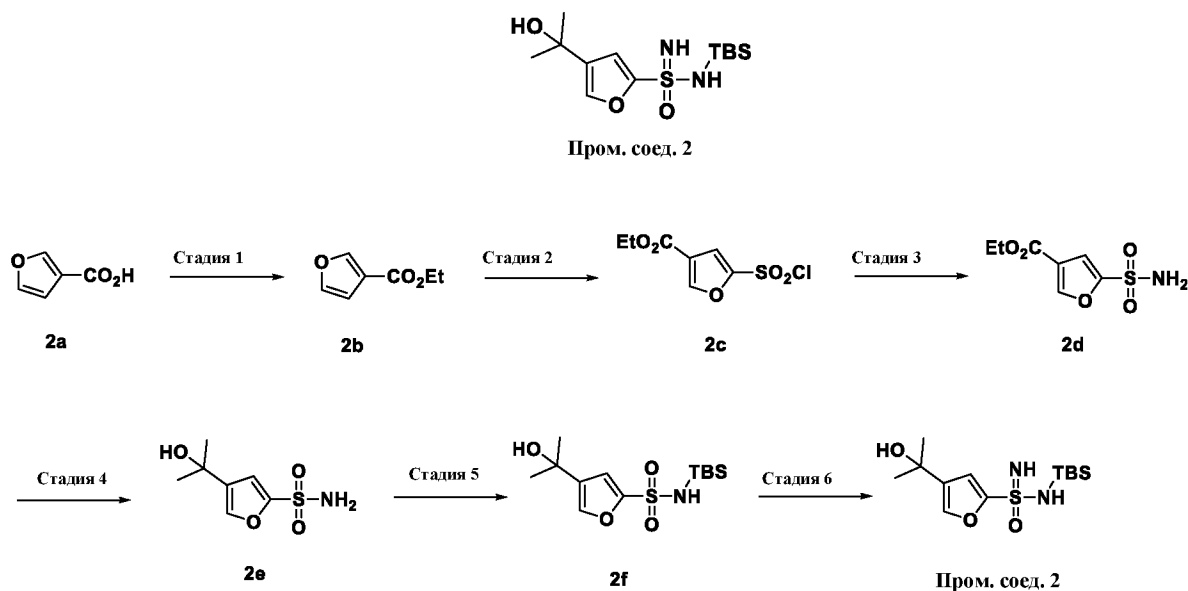
Растворяли соединение **1c** (700 мг, 3,51 ммоль) и триэтилсилан (1,23 г, 10,54 ммоль) в ДХМ (10 мл) в 50 мл круглодонной колбе в атмосфере азота и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 г, 17,56 ммоль) на ледяной бане. После завершения добавления по каплям нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 5 часов. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции, добавляли насыщенный бикарбонат натрия, доводя pH до слабощелочного значения, и добавляли ДХМ (20 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический

растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **промежуточного соединения 1** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (261 мг, выход 37,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 6,93 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,60 (ушир., 2H), 2,75 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,14 (d, 3H), 1,02-0,97 (m, 1H), 0,49-0,44 (m, 1H), 0,33-0,30 (m, 1H), 0,15-0,12 (m, 1H), 0,05-0,01 (m, 1H); ЖХ-МС m/z (ИЭР) = 202,2 [M+1].

Промежуточное соединение 2

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (промежуточное соединение 2)



Стадия 1:

Этилфуран-3-карбоксилат (2b)

Растворяли соединение **2a** (50 г, 0,446 моль) в абсолютном этаноле (300 мл) на ледяной бане и медленно по каплям добавляли тионилхлорид (65 мл, 0,892 моль). После завершения добавления по каплям нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, концентрировали реакционную систему при пониженном давлении для удаления растворителя и избытка тионилхлорида. Добавляли воду (200 мл) и добавляли этилацетат (150 мл $\times$ 3) для экстракции. Объединяли

органические фазы, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир = 1:50–1:10) с получением соединения **2b** в виде бледно-коричневого маслянистого вещества (38,1 г, выход 61%).

Стадия 2:

Этилфуран-2-сульфонилхлорид-4-формиат (**2c**)

Растворяли соединение **2b** (22,00 г, 0,157 моль) в ДХМ (250 мл) при комнатной температуре и охлаждали раствор до -15°C на бане лед-соль. По каплям медленно добавляли сульфонилхлорид (23,31 г, 0,173 моль), поддерживая температуру не выше -10°C. После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 12 часов при комнатной температуре и охлаждали до -15°C или менее на бане лед-вода. Медленно по каплям добавляли пиридин (13,66 г, 0,173 моль), а затем по частям добавляли пентахлорид фосфора (36,00 г, 0,137 моль), поддерживая температуру не выше -10°C. После завершения добавления проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли реакционную систему в ледяную воду (200 мл) для гашения реакции, а затем экстрагировали ЭА (200 мл × 3). Объединяли органические фазы, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением в результате соединения **2c** в виде коричневого маслянистого вещества (33,00 г, выход 90%), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3:

Фуран-2-сульфонамид-4-этилформиат (**2d**)

Растворяли соединение **2c** (33,00 г, 0,138 моль) в ацетоне (350 мл) при комнатной температуре, а затем по каплям добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната аммония (49,74 г, 0,553 моль) при комнатной температуре. Проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 3 часов при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, экстрагировали реакционную систему ЭА (200 мл × 3). Объединяли органические фазы, промывали насыщенным солевым раствором

(100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением в результате соединения **2d** в виде коричневого твердого порошка (23 г, выход 77%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,64 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,27 (q, 2H), 1,28 (t, 3H); ЖХМС m/z = 218,2 [M-1].

Стадия 4:

4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**2e**)

Растворяли соединение **2d** (23 г, 0,105 моль) в сухом ТГФ (500 мл) при комнатной температуре, а затем охлаждали раствор до -15°C на бане лед-соль. По каплям медленно добавляли бромид метилмагния (140 мл, 0,418 моль), поддерживая температуру не выше 0°C. После завершения добавления проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 4 часов при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в ледяную воду (200 мл) для гашения реакции, а затем экстрагировали ЭА (200 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир = 1:4–1:1) с получением соединения **2e** в виде белого твердого порошка (16 г, выход 76%).

ЖХ-МС m/z = 204,2 [M-1].

Стадия 5:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**2f**)

Растворяли соединение **2e** (5,0 г, 24,39 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) при комнатной температуре, а затем охлаждали раствор до -10°C на бане лед-соль. Медленно добавляли гидрид натрия (0,9 г, 36,58 ммоль), поддерживая температуру ниже -10°C, а затем добавляли раствор *трет*-бутилдиметилхлорсилана (4,8 г, 31,70 ммоль) в ТГФ (50 мл). Проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в ледяную воду (20 мл) для гашения реакции, а затем экстрагировали ЭА (50 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали

насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир = 1:2–2:1) с получением соединения **2f** в виде белого твердого вещества (5,1 г, выход 66%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 1,38 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 0,16 (s, 6H); ЖХМС m/z = 320,2 $[\text{M}+1]$.

Стадия 6:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид
(промежуточное соединение **2**)

В 250 мл трехгорлую колбу добавляли ДХМ (100 мл) и дихлорид трифенилфосфина (11,3 г, 33,86 ммоль) в атмосфере азота, а затем охлаждали реакционную систему до 0°C на ледяной бане и по каплям медленно добавляли диизопропилэтиламин (5,8 г, 45,16 ммоль). После завершения добавления по каплям нагревали реакционную систему до комнатной температуры, проводили взаимодействие в течение 10 минут, а затем охлаждали до 0°C. Добавляли раствор **2f** (3,6 г, 11,29 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и после завершения добавления поддерживали температуру 0°C и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут. В реакционную систему нагнетали газообразный аммиак в течение 15 минут, а затем нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, концентрировали реакционную систему при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением **промежуточного соединения 2** в виде белого твердого вещества (816 мг, выход 23%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,56 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 1,37 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,01 (s, 3H); ЖХМС m/z = 319,2 $[\text{M}+1]$.

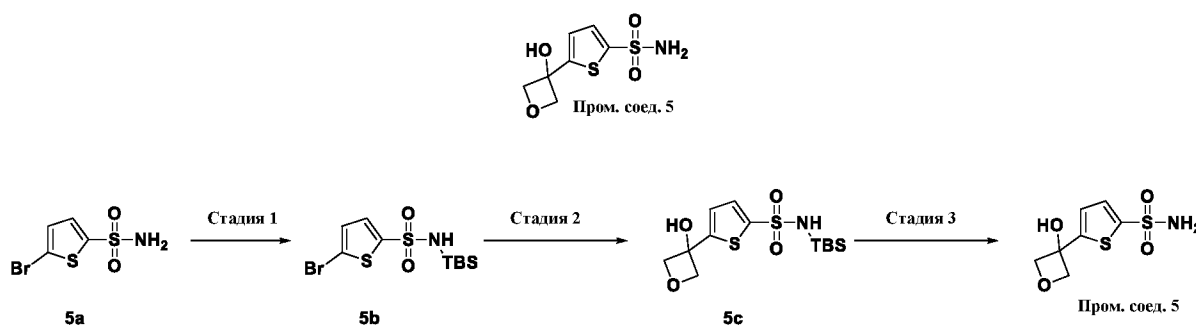
Промежуточное соединение 3 - промежуточное соединение 4

Для синтеза промежуточных соединений **3** и **4** обращались к способу получения **промежуточного соединения 2**.

Промежуточное соединение	Структуры	ЯМР	ЖХМС m/z
3		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 6,81 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,01 (d, 6H);	315,1 [M+1]
4		-	335,1 [M+1]

Промежуточное соединение 5

5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонамид (промежуточное соединение 5)



Стадия 1:

5-бром-N-(*трет*-бутилдиметилсилил)тиофен-2-сульфонамид (**5b**)

Растворяли **5a** (10,0 г, 41,31 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) в 500 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота, а затем добавляли гидрид натрия (2,5 г, 61,96 ммоль) на ледяной бане. После завершения добавления поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 20 минут. Затем по каплям медленно добавляли раствор *трет*-бутилдиметилхлорсилана (7,2 г, 49,67 ммоль) в ТГФ (50 мл) и после завершения добавления нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и добавляли этилацетат (100 мл × 3) для экстракции. Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 4:1) с получением соединения **5b** в виде желтого твердого вещества (10,3 г, выход 70,0%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 356,0 [M+1].

Стадия 2:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонамид (**5c**)

Растворяли соединение **5b** (10,0 г, 29,4 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) в 1 л трехгорлой колбе в атмосфере азота, а затем охлаждали раствор до -70°C на бане сухой лед-этанол. Медленно по каплям добавляли *n*-бутиллитий (3,0 М в ТГФ, 24,5 мл, 73,5 ммоль), а затем проводили взаимодействие в реакционной смеси в течение 30 минут, поддерживая температуру -70°C . Затем добавляли 3-оксетанон (3,1 г, 44,0 ммоль) и после завершения добавления медленно нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную систему выливали в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением **соединения 5c** в виде желтого твердого вещества (6 г, выход 61,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,75 (d, 2H), 4,68 (d, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,16 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 350,3 [M+1].

Стадия 3:

5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонамид (**промежуточное соединение 5**)

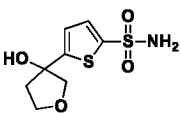
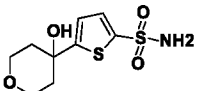
Последовательно добавляли **5c** (6,0 г, 17,17 ммоль) и ТГФ (100 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем охлаждали реакционную систему до 0°C на ледяной бане. Затем медленно по каплям добавляли фторид тетрабутиламмония (35 мл, 1 М в ТГФ, 34,34 ммоль) и нагревали реакционную систему до комнатной температуры, и проводили взаимодействие в течение 2 часов после завершения добавления по каплям. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и добавляли ЭА (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный

эфир:этилацетат = 1:1) с получением **промежуточного соединения 5** в виде бледно-желтого твердого вещества (3,3 г, выход 82,5%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 236,0 $[M+1]$.

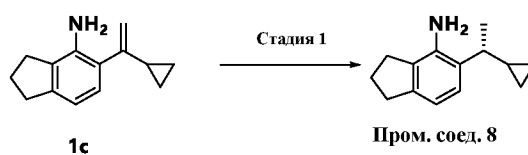
Промежуточное соединение 6—промежуточное соединение 7

Для получения промежуточных соединений 6 и 7 обращались к способу получения промежуточного соединения 5.

Промежуточное соединение	Структуры	ЯМР	ЖХМС m/z
6		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО); δ = 7,66 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,96–3,90 (m, 4H), 2,55–2,51 (m, 1H), 2,26–2,21 (m, 1H);	250,0 $[M+1]$
7		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,83 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,70 (d, 4H), 1,98–1,92 (m, 2H), 1,69–1,66 (m, 2H);	264,0 $[M+1]$

Промежуточное соединение 8

(*R*)-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (промежуточное соединение 8)



Стадия 1:

Для синтеза **промежуточного соединения 8** обращались к патенту Китая CN108017559. Добавляли **1c** (8,3 г, 41,7 ммоль) и дихлорметан (90 мл) в 500 мл автоклав, а затем добавляли катализатор [(*R*)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]диацетат рутения (1,8 г, 2,09 ммоль). После завершения добавления плотно закрывали и герметизировали автоклав и продували водородом 3 раза. Нагнетали водород до достижения показания 12 атм на манометре автоклава, а затем проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную

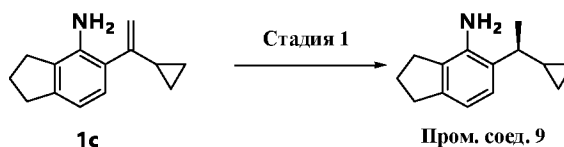
систему при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 30:1) с получением **промежуточного соединения 8** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (8,2 г, выход 97,8%, э.и. %: 97,74%, хиральная ВЭЖХ (CHIRALPAK AY-3 (4,6×100 мм); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; подвижная фаза (%): 15; давление в колонке: 2000 psi (13,8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная/конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 20 до 400 нм): RT = 3,295 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 6,92 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,26–2,20 (m, 1H), 2,00–1,92 (m, 2H), 1,14 (d, 3H), 1,02–0,96 (m, 1H), 0,50–0,44 (m, 1H), 0,34–0,28 (m, 1H), 0,17–0,11 (m, 1H), 0,06–0,00 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 202,1 [M+1].

Промежуточное соединение 9

(*S*)-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин
(**соединение 9**)

(**промежуточное**



Стадия 1:

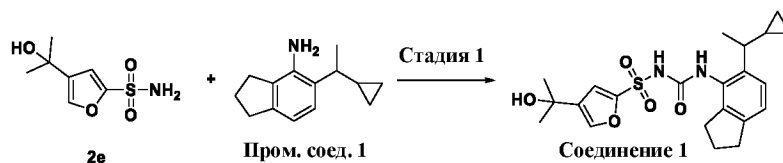
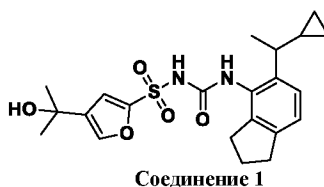
Для синтеза **промежуточного соединения 9** обращались к патенту Китая CN108017559. Добавляли **1c** (7,3 г, 36,7 ммоль) и дихлорметан (80 мл) в 500 мл автоклав, а затем добавляли катализатор [(*S*)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,11-бинафтил]диацетат рутения (1,54 г, 1,83 ммоль). После завершения добавления плотно закрывали и герметизировали автоклав и продували водородом 3 раза. Нагнетали водород до достижения показания 12 атм на манометре автоклава, а затем проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную систему при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 30:1) с получением **промежуточного соединения 9** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (7,1 г, выход 96,3%, э.и. %: 98,18%, хиральная ВЭЖХ (CHIRALPAK AY-3 (4,6×100 мм); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; подвижная фаза (%):

15; давление в колонке: 2000 psi (13,8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная/конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 20 до 400 нм): RT = 2,802 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 6,92 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,26–2,20 (m, 1H), 2,00–1,93 (m, 2H), 1,15 (d, 3H), 1,02–0,96 (m, 1H), 0,50–0,44 (m, 1H), 0,36–0,28 (m, 1H), 0,17–0,11 (m, 1H), 0,06–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 202,1 [M+1].

Пример 1

N-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 1**)



Стадия 1:

N-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 1**)

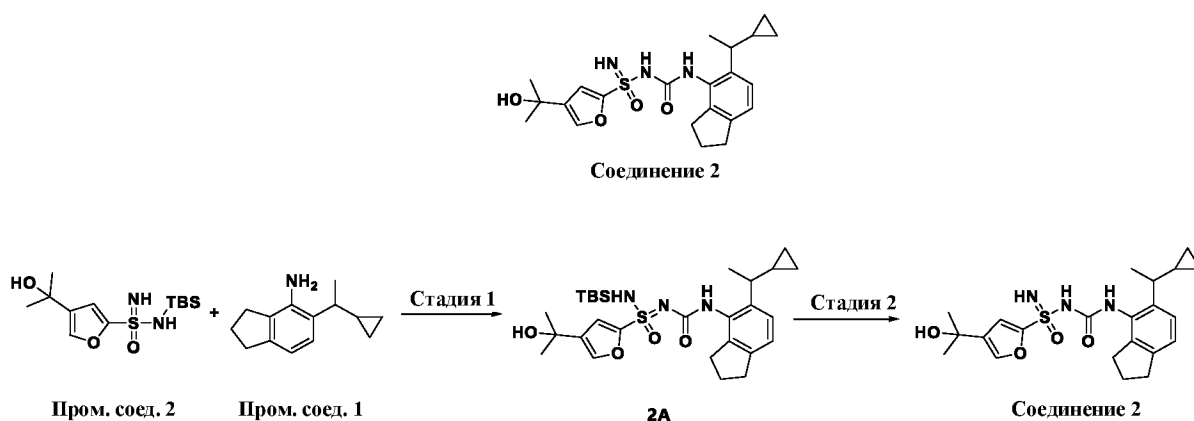
Последовательно добавляли **промежуточное соединение 1** (360 мг, 1,79 ммоль), триэтиламин (218 мг, 2,15 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (213 мг, 0,72 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (367 мг, 1,79 ммоль) и метоксид натрия (194 мг, 3,58 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл $\times$ 3) для экстракции.

Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 1** в виде желтого твердого вещества (190 мг, выход 24,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,69 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,84 (ушир., 1H), 5,00 (s, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,28–2,17 (m, 1H), 1,94–1,87 (m, 2H), 1,38 (d, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,95–0,90 (m, 1H), 0,47–0,44 (m, 1H), 0,22–0,18 (m, 1H), 0,10–0,07 (m, 1H), 0,01–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z = 433,1 [M+1].

Пример 2

N-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 2**)



Стадия 1:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*N'*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**2A**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 1** (400 мг, 1,99 ммоль), триэтиламин (242 мг, 2,397 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (237 мг, 0,796 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **промежуточное соединение 2** (632 мг, 1,99 ммоль) и метоксид натрия (215 мг, 3,98 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с

помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем тонкослойной хроматографии с получением **2А** в виде бледно-желтого маслянистого твердого вещества (639 мг, выход 59%).

ЖХМС $m/z = 546,3$ $[M+1]$.

Стадия 2:

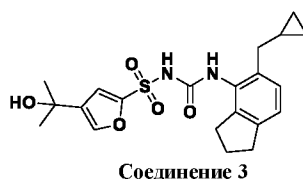
N-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 2**)

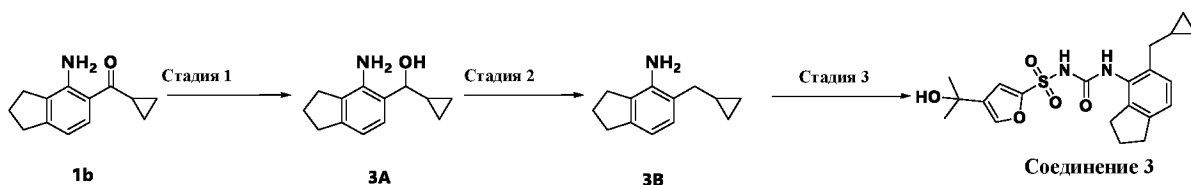
Последовательно добавляли **2А** (639 мг, 1,17 ммоль) и ТГФ (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем охлаждали реакционную систему до 0°C на ледяной бане. Затем медленно по каплям добавляли фторид тетрабутиламмония (2,4 мл, 1 М в ТГФ, 2,34 ммоль) и нагревали реакционную систему до комнатной температуры, и проводили взаимодействие в течение 2 часов после завершения добавления по каплям. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и добавляли ЭА (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 2** в виде белого твердого вещества (221 мг, выход 43,8%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) $\delta = 8,24$ (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (ушир., 1H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,54 (ушир., 1H), 2,82 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,29–2,19 (m, 1H), 1,99–1,91 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,17–1,03 (m, 3H), 0,97–0,91 (m, 1H), 0,48–0,42 (m, 1H), 0,23–0,18 (m, 1H), 0,15–0,08 (m, 1H), 0,004–0,01 (m, 1H); ЖХМС $m/z = 432,2$ $[M+1]$.

Пример 3

N-((5-(циклопропилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 3**)





Стадия 1:

(4-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)(циклопропил)метанол (**3A**)

Добавляли метанол (20 мл) и соединение **1b** (1,8 г, 8,96 ммоль) в 50 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем охлаждали реакционную систему до 0°C на ледяной бане. Затем медленно добавляли боргидрид натрия (678 мг, 17,91 ммоль) и нагревали реакционную систему до комнатной температуры, и проводили взаимодействие в течение 1 часа после завершения добавления. После завершения реакции охлаждали реакционную систему до 0°C, по каплям добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и концентрировали фильтрат при пониженном давлении для удаления растворителя. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением соединения **3A** в виде бесцветного маслянистого вещества (1,2 г, выход 66%).

ЖХМС $m/z = 186,1$ [M-17].

Стадия 2:

5-(циклопропилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**3B**)

Растворили соединение **3A** (1,2 г, 5,91 ммоль) и триэтилсилан (2,1 г, 17,73 ммоль) в ДХМ (20 мл) в атмосфере азота, а затем охлаждали раствор до 0°C на ледяной бане. Затем по каплям медленно добавляли трифторуксусную кислоту (3,4 г, 29,63 ммоль) и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре после завершения добавления. После завершения реакции добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия для гашения реакции и добавляли ДХМ (50 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением **3B** в виде бесцветного маслянистого вещества (832 мг, выход 75,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 6,83 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,34 (d, 2H), 2,00–1,92 (m, 2H), 1,01–0,93 (m, 1H), 0,45–0,39 (m, 2H), 0,13–0,10 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 188,1 [M+1].

Стадия 3:

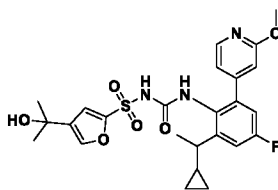
N-((5-(циклопропилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 3**)

Последовательно добавляли **3В** (116 мг, 0,62 ммоль), триэтиламин (75 мг, 0,74 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (74 мг, 0,25 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2е** (127 мг, 0,62 ммоль) и метоксид натрия (67 мг, 1,24 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 3** в виде желтого твердого вещества (73 мг, выход 28,2%).

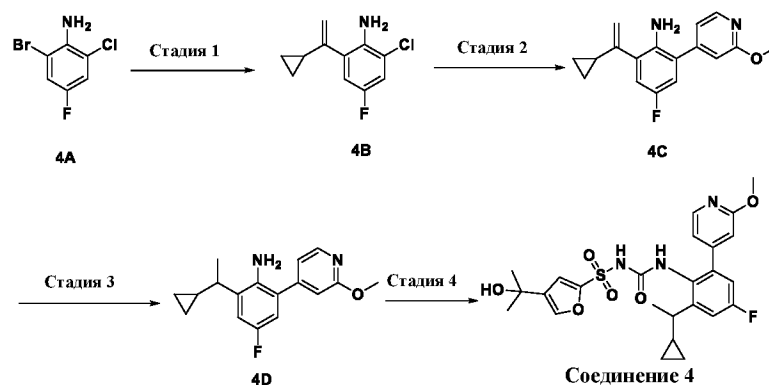
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,98 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11–7,00 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,96–1,89 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 0,84–0,80 (m, 1H), 0,39–0,37 (m, 2H), 0,11–0,07 (m, 2H); ЖХМС m/z = 419,2 [M+1].

Пример 4

N-((2-(1-циклопропилэтил)-4-фтор-6-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 4**)



Соединение 4



Стадия 1:

2-хлор-6-(1-циклопропилвинил)-4-фторанилин (**4B**)

Последовательно добавляли **4A** (8,66 г, 38,56 ммоль), 2-(1-циклопропилвинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (9,73 г, 50,13 ммоль), фосфат калия (16,30 г, 77,12 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (4,23 г, 5,78 ммоль) и смесь 1,4-диоксан/вода (120 мл/40 мл) в 500 мл трехгорлую колбу в атмосфере азота, а затем нагревали реакционную систему до 100°C и проводили взаимодействие в течение 8 часов. После завершения реакции охлаждали реакционную систему до комнатной температуры и фильтровали для удаления твердых веществ. Выливали фильтрат в воду и добавляли ЭА (100 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:петролейный эфир = 1:200) с получением **соединения 4B** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (5,4 г, выход 66%).

ЖХМС $m/z = 212,1$ [$M+1$].

Стадия 2:

2-(1-циклопропилвинил)-4-фтор-6-(2-метоксипиридин-4-ил)анилин (**4C**)

Последовательно добавляли **4B** (4,24 г, 20,09 ммоль), (2-метоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту (4,61 г, 30,14 ммоль), фосфат калия (12,80 г, 60,27 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,20 г, 3,01 ммоль) и ДМФА (60 мл) в 100 мл трехгорлую колбу в атмосфере азота, а затем нагревали реакционную систему до 140°C и проводили взаимодействие в течение 4 часов, после чего фильтровали для удаления твердых веществ. Выливали фильтрат в воду и добавляли ЭА (50 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили

над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:петролейный эфир = 1:5) с получением **соединения 4C** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (330 мг, выход 5,7%).

ЖХМС $m/z = 285,1$ $[M+1]$.

Стадия 3:

2-(1-циклопропилэтил)-4-фтор-6-(2-метоксипиридин-4-ил)анилин (**4D**)

Добавляли **4C** (170 мг, 0,60 ммоль), Pd/C (25,5 мг, 0,15% (масс./масс.)) и смесь метанол/тетрагидрофуран (5 мл/10 мл) в 100 мл круглодонную колбу, а затем продували водородом 3 раза. Затем проводили взаимодействие в реакционной системе при 45°C в течение 3 часов в атмосфере водорода. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, фильтровали реакционную систему для удаления твердых веществ и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **4D** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (155 мг, выход 90,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) $\delta = 8,23$ (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,65–2,61 (m, 1H), 1,23–1,16 (m, 3H), 0,94–0,85 (m, 1H), 0,42–0,38 (m, 2H), 0,10–0,08 (m, 2H); ЖХМС $m/z = 287,2$ $[M+1]$.

Стадия 4:

N-((2-(1-циклопропилэтил)-4-фтор-6-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 4**)

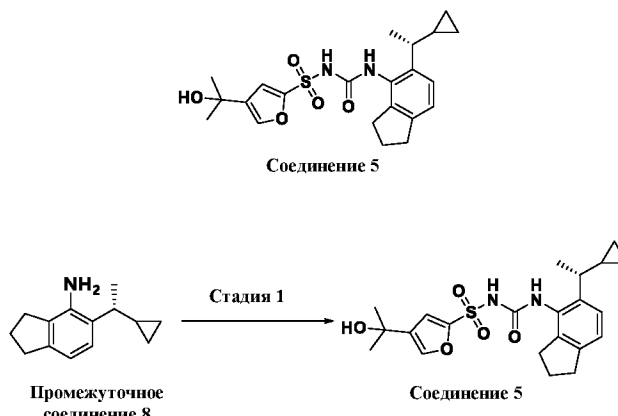
Последовательно добавляли **4D** (155 мг, 0,54 ммоль), триэтиламин (66 мг, 0,65 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (64 мг, 0,22 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (111 мг, 0,54 ммоль) и метоксид натрия (59 мг, 1,08 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 4** в виде желтого твердого вещества (70 мг, выход 25,0%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,07 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,97–6,94 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,57 (ушир., 1H), 4,93 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,68–2,57 (m, 1H), 1,36 (s, 6H), 1,24 (s, 3H), 0,87–0,81 (m, 1H), 0,40–0,35 (m, 2H), 0,05–0,04 (m, 2H); ЖХМС m/z = 518,2 [M+1].

Пример 5

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 5**)



Стадия 1:

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 5**)

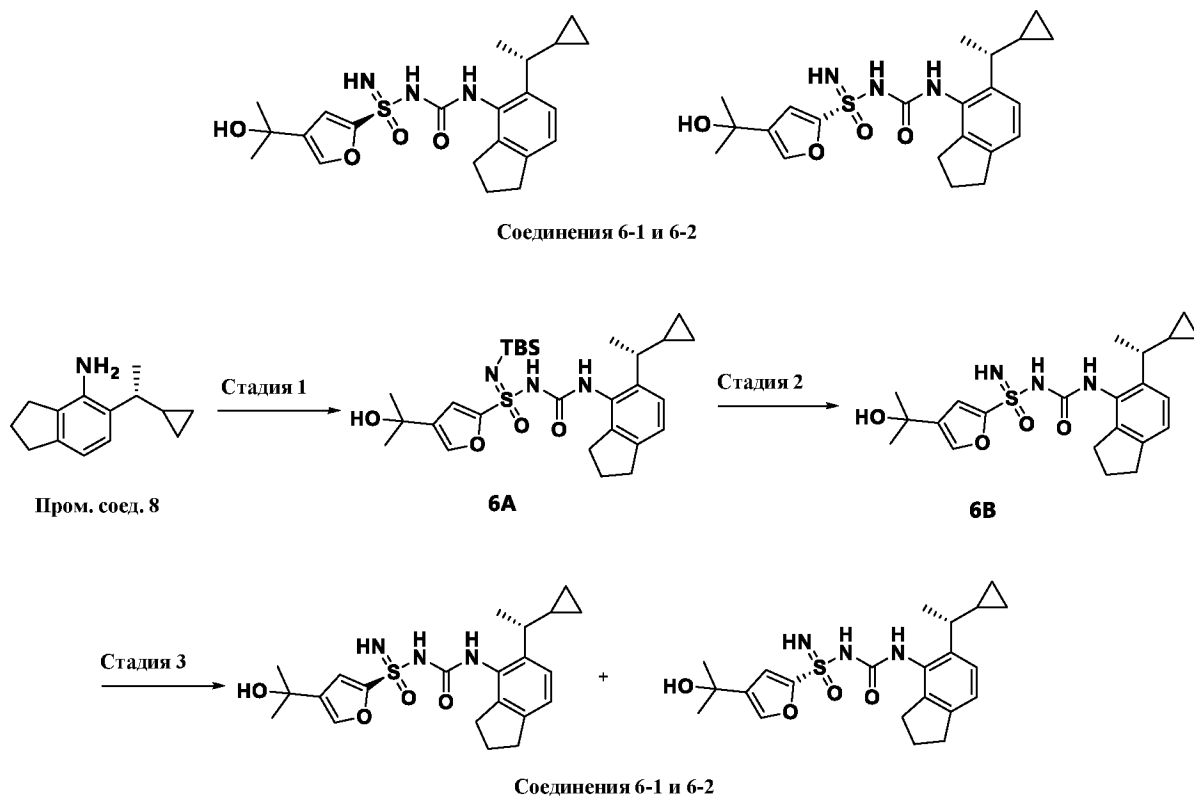
Последовательно добавляли **промежуточное соединение 8** (745 мг, 3,7 ммоль), триэтиламин (450 мг, 4,45 ммоль) и тетрагидрофуран (30 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (440 мг, 1,48 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (111 мг, 0,54 ммоль) и метоксид натрия (59 мг, 1,08 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции.

Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 45%) с получением **соединения 5** в виде белого твердого вещества (320 мг, выход 20,0%, э.и.%: 98,46%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 0,8 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; длина волны в диодно-матричном детекторе: 200–400 нм; RT = 14,707 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,68 (ушир., 1H), 7,53 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,81 (ушир., 1H), 5,00 (s, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,71–2,53 (m, 2H), 2,30–2,16 (m, 1H), 1,91 (t, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,11 (d, 3H), 1,00–0,86 (m, 1H), 0,51–0,38 (m, 1H), 0,27–0,14 (m, 1H), 0,12–0,06 (m, 1H), 0,04–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 433,2 [M+1].

Пример 6

(*R*_S,*R*_C)- и (*S*_S,*R*_C)-*N*-((5-(-1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 6-1** и **6-2**)



Стадия 1:

(*R*)-*N*'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**6A**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 8** (3,1 г, 15,4 ммоль), триэтиламин (1,87 г, 18,5 ммоль) и тетрагидрофуран (100 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (1,83 г, 6,2 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **промежуточное соединение 2** (4,9 г, 15,4 ммоль) и метоксид натрия (1,66 г, 30,8 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, получали соединение **6A** и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС $m/z = 546,3$ [$M+1$].

Стадия 2:

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**6B**)

В реакционную систему, полученную на предыдущей стадии, добавляли фторид тетрабутиламмония (6,2 мл, 61,6 ммоль, 1 М в ТГФ) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали один раз 1 М разбавленной HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 50%) с получением **6B** в виде прозрачного твердого вещества (1,2 г, выход 18,2%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 432,2 [$M+1$].

Стадия 3:

(*R_S*,*R_C*)- и (*S_S*,*R_C*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 6-1 и 6-2**)

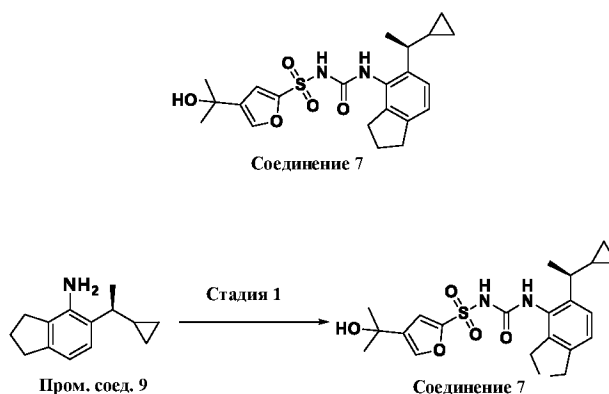
Разделяли **6В** путем СФХ с получением **соединения 6-1** (537 мг, выход 44,8%, RT = 14,041 мин, э.и.-%: 98,80%) и **соединения 6-2** (1,23 г, выход 47%, RT = 17,846 мин, э.и.-%: 99,38%). Хиральная ВЭЖХ (OZ), подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; длина волны в диодно-матричном детекторе: 200–400 нм.

Соединение 6-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,23 (ушир., 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (ушир., 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,96 (ушир., 1H), 5,09 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,71–2,62 (m, 2H), 2,33–2,19 (m, 1H), 1,94–1,91 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,09 (d, 3H), 0,98–0,91 (m, 1H), 0,48–0,45 (m, 1H), 0,23–0,20 (m, 1H), 0,13–0,10 (m, 1H), 0,06–0,05 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 432,2 [M+1].

Соединение 6-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,24 (ушир., 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (ушир., 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,96 (ушир., 1H), 5,09 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,73–2,61 (m, 2H), 2,29–2,18 (m, 1H), 1,94–1,91 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,09 (d, 3H), 0,96–0,94 (m, 1H), 0,48–0,45 (m, 1H), 0,23–0,20 (m, 1H), 0,13–0,10 (m, 1H), 0,06–0,05 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 432,2 [M+1].

Пример 7

(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 7**)



Стадия 1:

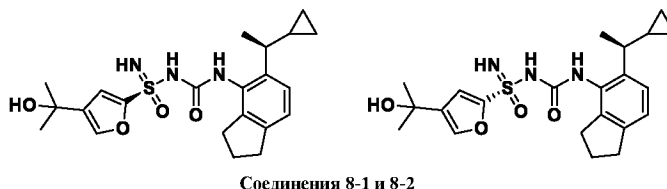
(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 7**)

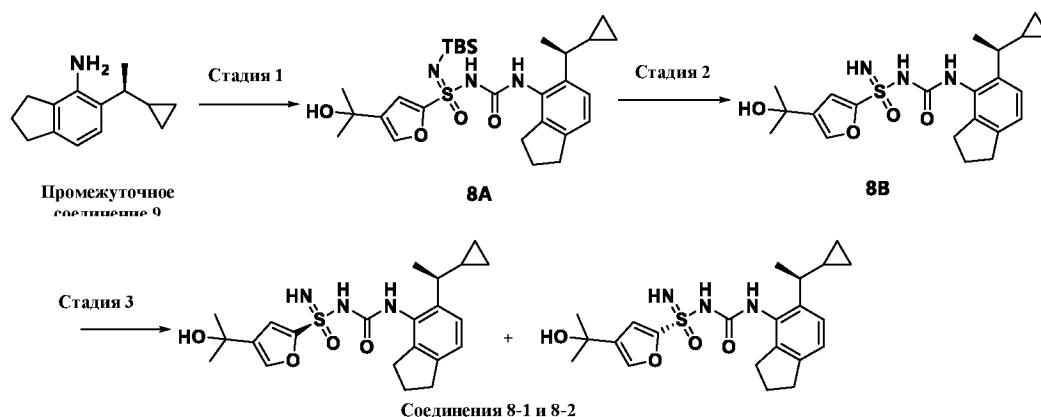
Последовательно добавляли **промежуточное соединение 9** (770 мг, 3,83 ммоль), триэтиламин (464 мг, 4,60 ммоль) и тетрагидрофуран (30 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (455 мг, 1,53 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (785 мг, 3,83 ммоль) и метоксид натрия (414 мг, 7,66 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 45%) с получением **соединения 7** в виде прозрачного твердого вещества (300 мг, выход 18,1%, э.и. %: 98,9%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 0,8 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; длина волны в диодно-матричном детекторе: 200–400 нм; RT = 15,935 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,80 (ушир., 1H), 7,63 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,95–6,91 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,60–2,56 (m, 2H), 2,25–2,14 (m, 1H), 1,99–1,89 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,96–0,89 (m, 1H), 0,48–0,42 (m, 1H), 0,24–0,17 (m, 1H), 0,11–0,06 (m, 1H), 0,03–0,05 (m, 1H); ЖХМС *m/z* (ИЭР) = 433,2 [M+1].

Пример 8

(*R*_S,*S*_C)- и (*S*_S,*S*_C)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 8-1** и **8-2**)





Стадия 1:

(*S*)-*N*'-(*tert*-бутилдиметилсилил)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**8A**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 9** (2,60 г, 12,9 ммоль), триэтиламин (1,57 г, 15,5 ммоль) и тетрагидрофуран (100 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (1,54 г, 5,2 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **промежуточное соединение 2** (4,10 г, 12,9 ммоль) и метоксид натрия (1,40 г, 25,8 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, получали соединение **8A** и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС m/z (ИЭР) = 546,3 $[M+1]$.

Стадия 2:

(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 8B**)

В реакционную систему, полученную на предыдущей стадии, добавляли фторид тетрабутиламмония (5,2 мл, 51,7 ммоль, 1 М/ТГФ) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы,

промывали один раз 1 М разбавленной HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 50%) с получением **8В** в виде прозрачного твердого вещества (2,6 г, выход 46,6%).

ЖХМС $m/z = 432,2$ [M+1].

Стадия 3:

(*R_S*, *S_C*)- и (*S_S*, *S_C*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 8-1** и **8-2**)

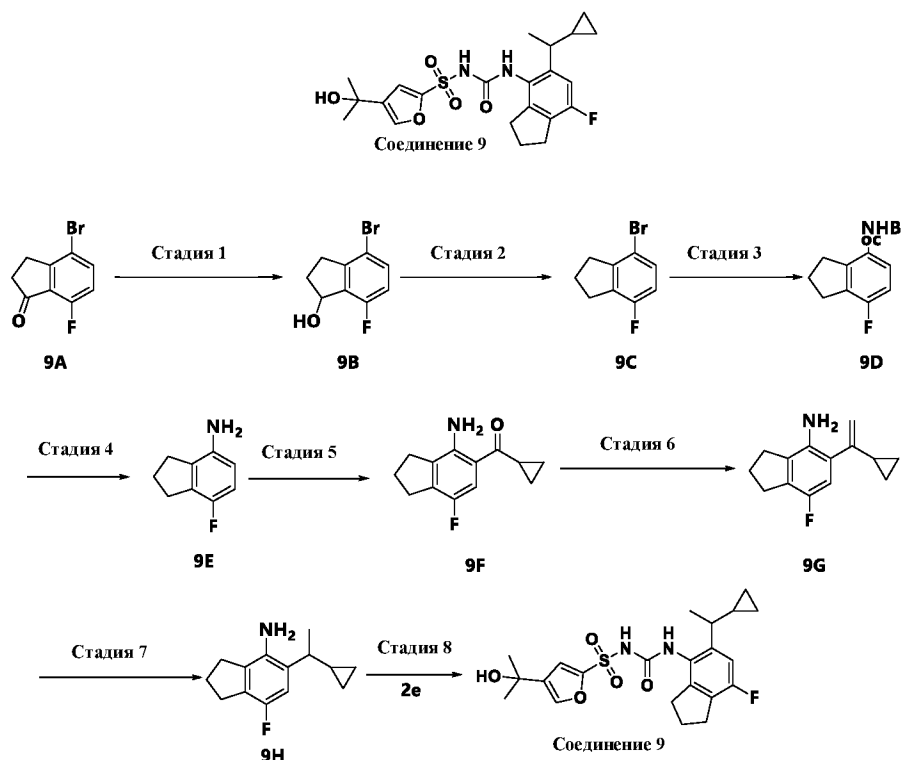
Разделяли **8В** путем СФХ с получением **соединения 8-1** (1,17 г, выход 45%, э.и.%.: 99,70%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 14,463 мин), и **соединения 8-2** (1,23 г, выход 47%, э.и.%.: 99,66%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 19,375 мин).

Соединение 8-1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) $\delta = 8,24$ (ушир., 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (ушир., 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (ушир., 1H), 5,09 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,74–2,66 (m, 2H), 2,28–2,19 (m, 1H), 1,94–1,91 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,98–0,85 (m, 1H), 0,48–0,43 (m, 1H), 0,23–0,14 (m, 1H), 0,11–0,08 (m, 1H), 0,04–0,0 (m, 1H); ЖХМС $m/z = 432,2$ [M+1].

Соединение 8-2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) $\delta = 8,24$ (ушир., 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (ушир., 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (ушир., 1H), 5,09 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,71–2,62 (m, 2H), 2,28–2,19 (m, 1H), 1,99–1,91 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,09 (d, 3H), 0,96–0,94 (m, 1H), 0,47–0,45 (m, 1H), 0,22–0,20 (m, 1H), 0,12–0,10 (m, 1H), 0,04–0,0 (m, 1H); ЖХМС $m/z = 432,2$ [M+1].

Пример 9

N-((5-(1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 9**)



Стадия 1:

4-бром-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ол (**9B**)

Последовательно добавляли **9A** (25,0 г, 109,15 ммоль) и метанол (300 мл) в 1000 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем медленно добавляли боргидрид натрия (8,3 г, 218,3 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 2 часов после завершения добавления. После завершения реакции реакционную систему выливали в ледяную воду и фильтровали с получением **соединения 9B** в виде белого твердого вещества (23,8 г, выход 94%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,50 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,42 (ушир., 1H), 5,32 (ушир., 1H), 3,04–2,98 (m, 1H), 2,77–2,70 (m, 1H), 2,34–2,27 (m, 1H), 1,94–1,87 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 214,0 [M-17].

Стадия 2:

4-бром-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден (**9C**)

Последовательно добавляли **9В** (23,0 г, 99,6 ммоль), триэтилсилан (69,3 г, 597,4 ммоль) и дихлорметан (300 мл) в 500 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем медленно по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (34,1 г, 298,7 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 12 часов после завершения добавления. После завершения реакции реакционную систему выливали в ледяную воду, добавляли насыщенный бикарбонат натрия, доводя pH до щелочных значений, и добавляли дихлорметан (150 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 100:1–40:1) с получением **соединения 9С** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (19,4 г, выход 87,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,38 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 2,99 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,11–2,04 (m, 2H).

Стадия 3:

Трет-бутил-(7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамат (**9D**)

Последовательно добавляли **9С** (19,0 г, 88,3 ммоль), *трет*-бутилкарбамат (15,5 г, 132,5 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил (4,2 г, 8,83 ммоль), ацетат палладия (992 мг, 4,42 ммоль), карбонат цезия (57,6 г, 176,7 ммоль) и 1,4-диоксан (200 мл) в 500 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и нагревали реакционную систему до 100°C, и проводили взаимодействие в течение 8 часов. После завершения реакции охлаждали реакционную систему до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (150 мл $\times$ 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением **соединения 9D** в виде бледно-желтого твердого вещества (7,7 г, выход 34,8%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 195,1 [M-56].

Стадия 4:

7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**9E**)

Последовательно добавляли **9D** (7,7 г, 30,7 ммоль) и дихлорметан (100 мл) в 250 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (25 мл) на ледяной бане. Проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 3 часов после завершения добавления по каплям. После завершения реакции реакционную систему выливали в воду, добавляли насыщенный бикарбонат натрия для регулирования pH и добавляли дихлорметан (100 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 9E** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (3,9 г, выход 84,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 6,63 (t, 1H), 6,37–6,34 (dd, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,04–1,97 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 152,1 [M+1].

Стадия 5:

(4-амино-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)(циклопропил)метанон (**9F**)

Растворяли **соединение 9E** (3,9 г, 25,8 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (50 мл) в 250 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до 0°C на бане лед-соль. Затем медленно по каплям добавляли раствор трихлорида бора (28 мл, 1 М, 28,4 ммоль) в дихлорметане и поддерживали температуру, и проводили взаимодействие в полученном растворе в течение 10 минут после завершения добавления по каплям. Затем добавляли трихлорид алюминия (7,5 г, 30,9 ммоль) и циклопропилцианид (2,6 г, 38,7 ммоль) и нагревали реакционную систему до 80°C, проводили взаимодействие в течение 4 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 2 М HCl (28 мл) на ледяной бане и нагревали полученную реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 1 часа. После завершения реакции охлаждали реакционную систему до комнатной температуры и экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Промывали органическую фазу 2 М раствором гидроксида натрия (28 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением **соединения 9F** в виде белого твердого вещества (4,8 г, выход 86,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,68 (d, 1H), 6,78 (s, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,80–2,77 (m, 1H), 2,72 (t, 2H), 2,12–2,05 (m, 2H), 0,95–0,89 (m, 4H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 220,1 [M+1].

Стадия 6:

5-(1-циклопропилвинил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**9G**)

Растворяли соединение бромид метилтрифенилфосфония (15,7 г, 43,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) в 250 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до 0°C на бане лед-соль. Медленно добавляли *трет*-бутоксид калия (4,9 г, 43,8 ммоль), поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут. Добавляли соединение **9F** (7,0 г, 21,9 ммоль) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и добавляли ЭА (100 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением соединения **9G** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (4,6 г, выход 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 6,49 (d, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,07–1,98 (m, 2H), 1,61–1,57 (m, 1H), 0,71–0,66 (m, 2H), 0,42–0,39 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 218,1 [M+1].

Стадия 7:

5-(1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**9H**)

Растворяли **соединение 9G** (1,0 г, 4,59 ммоль) и Pd/C (20 мг, (масс./масс.) = 5%, содержание Pd 10%) в смешанном растворителе тетрагидрофуран/метанол (10/5 мл) в 250 мл трехгорлой колбе и проводили взаимодействие в растворе при комнатной температуре в течение 15 минут в атмосфере водорода. После завершения реакции удаляли Pd/C путем фильтрования и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 9H** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (343 мг, выход 34,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 6,74 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,68–2,65 (m, 2H), 2,25–2,20 (m, 1H), 2,05–1,97 (m, 2H), 1,13 (d, 3H), 1,02–0,94 (m, 1H), 0,51–0,45 (m, 1H), 0,37–0,30 (m, 1H), 0,19–0,13 (m, 1H), 0,06–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 220,1 [M+1].

Стадия 8:

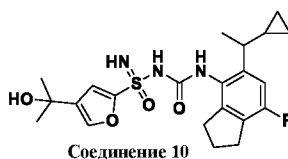
N-((5-(1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 9**)

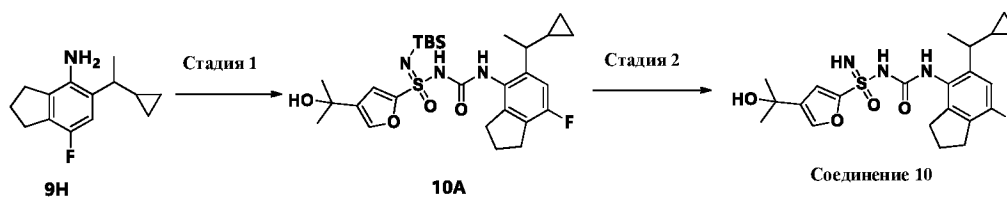
Последовательно добавляли **соединение 9H** (120 мг, 0,55 ммоль), триэтиламин (65 мг, 0,66 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (65 мг, 0,22 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (113 мг, 0,55 ммоль) и метоксид натрия (59 мг, 1,1 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 45%) с получением **соединения 9** в виде белого твердого вещества (28 мг, выход 11,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,68 (s, 1H), 7,15 (ушир., 2H), 6,88 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 2,83 (t, 2H), 2,74–2,64 (m, 2H), 2,32–2,25 (m, 1H), 1,97–1,90 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,10 (d, 3H), 0,97–0,88 (m, 1H), 0,448–0,40 (m, 1H), 0,26–0,19 (m, 1H), 0,13–0,01 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 451,2 [M+1].

Пример 10

N-((5-(1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 10**)





Стадия 1:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**10A**)

Последовательно добавляли **9H** (190 мг, 0,87 ммоль), триэтиламин (105 мг, 1,04 ммоль) и тетрагидрофуран (30 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (103 мг, 0,35 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **промежуточное соединение 2** (277 мг, 0,87 ммоль) и метоксид натрия (94 мг, 1,74 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, получали соединение **10A** и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС $m/z = 564,3$ $[M+1]$.

Стадия 2:

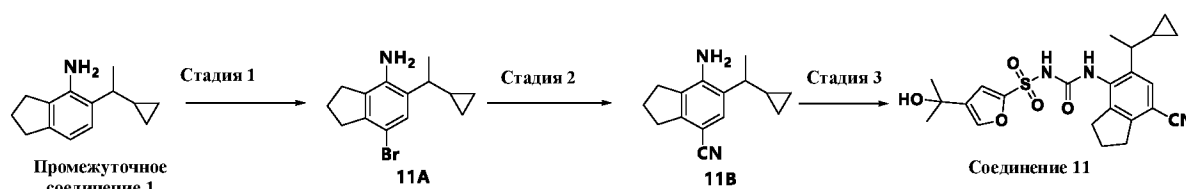
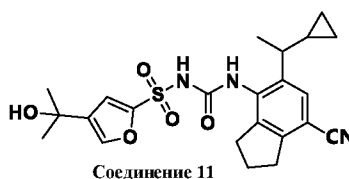
N-((5-(1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 10**)

В реакционную систему, полученную на предыдущей стадии, добавляли фторид тетрабутиламмония (3,5 мл, 3,48 ммоль, 1 М/ТГФ) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали один раз 1 М разбавленной HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 50%) с получением **соединения 10** в виде прозрачного твердого вещества (95 мг, выход 23,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,18 (ушир., 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (ушир., 1H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 2,84 (t, 2H), 2,71–2,66 (m, 2H), 2,28–2,17 (m, 1H), 2,01–1,92 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,09 (t, 3H), 0,96–0,91 (m, 1H), 0,48–0,40 (m, 1H), 0,25–0,20 (m, 1H), 0,16–0,08 (m, 1H), 0,04–0,02 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 450,2 [M+1].

Пример 11

N-((7-циано-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 11**)



Стадия 1:

7-бром-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**11A**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 1** (600 мг, 2,98 ммоль) и дихлорметан (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем медленно по каплям добавляли трибромид пиридиния (1,0 г, 3,28 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 1 часа после завершения добавления. После завершения реакции добавляли реакционную систему в водный раствор сульфита натрия для гашения реакции и добавляли дихлорметан (20 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1–5:1) с получением соединения **11A** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (446 мг, выход 53%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,05 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,77–2,72 (dd, 4H), 2,24–2,20 (m, 1H), 2,03–1,95 (m, 2H), 1,13 (d, 3H), 1,01–0,96 (m, 1H), 0,50–0,47 (m, 1H), 0,36–0,32 (m, 1H), 0,17–0,13 (m, 1H), 0,05–0,01 (m, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z = 280,0 [M+1].

Стадия 2:

7-амино-6-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрил (**11B**)

Последовательно добавляли **соединение 11A** (440 мг, 1,57 ммоль), ферроцианид калия (266 мг, 0,63 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (182 мг, 0,16 ммоль), 1,8-диазабициклоундец-7-ен (24 мг, 0,16 ммоль) и смешанный растворитель *трет*-бутанол/вода (1:1, 20 мл) в 100 мл трехгорлую колбу в атмосфере азота и нагревали реакционную систему до 85°C, проводили взаимодействие в течение 6 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры после завершения реакции. Затем реакционную систему выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **соединения 11B** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (304 мг, выход 85,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,30 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,26–2,22 (m, 1H), 2,07–1,99 (m, 2H), 1,13 (d, 3H), 1,07–1,02 (m, 1H), 0,52–0,48 (m, 1H), 0,38–0,34 (m, 1H), 0,17–0,14 (m, 1H), 0,02–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 227,2 [M+1].

Стадия 3:

N-((7-циано-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 11**)

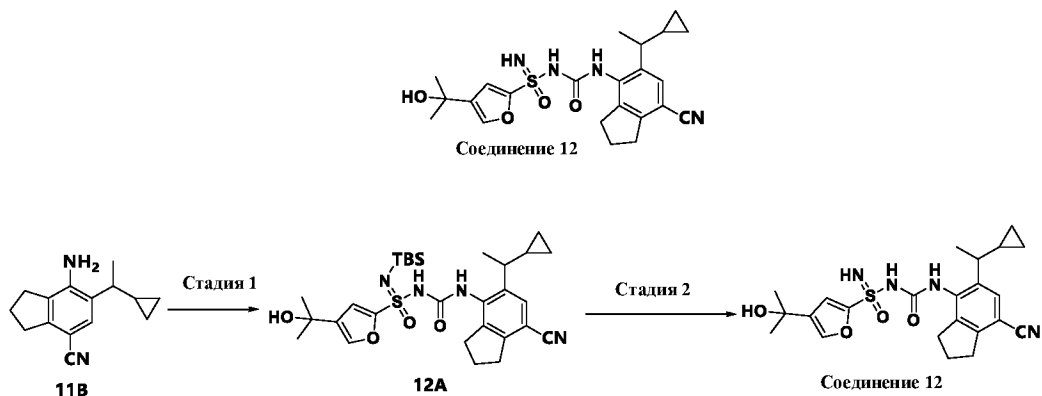
Последовательно добавляли **соединение 11B** (116 мг, 0,51 ммоль), триэтиламин (62 мг, 0,62 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (61 мг, 0,20 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (105 мг, 0,55 ммоль) и метоксид натрия (55 мг, 1,02 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (20 мл) для

гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 45%) с получением **соединения 11** в виде бледно-желтого твердого вещества (60 мг, выход 27,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,83 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,09 (ушир., 1H), 6,57 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,80–2,74 (m, 2H), 2,39–2,32 (m, 1H), 2,03–1,96 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,22 (d, 3H), 1,03–0,94 (m, 1H), 0,52–0,44 (m, 1H), 0,29–0,23 (m, 1H), 0,14–0,10 (m, 1H), 0,07–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 458,2 [M+1].

Пример 12

N-((7-циано-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 12**)



Стадия 1:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*N*-((7-циано-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**12A**)

Последовательно добавляли **11B** (200 мг, 0,88 ммоль), триэтиламин (107 мг, 1,06 ммоль) и тетрагидрофуран (30 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (104 мг, 0,35 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **промежуточное соединение 2** (280 мг, 0,88 ммоль) и метоксид натрия (95 мг, 1,76 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов.

После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, получали соединение **12А** и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС $m/z = 571,3$ $[M+1]$.

Стадия 2:

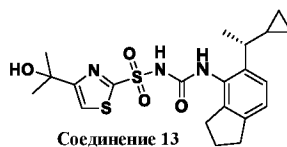
N-((5-(1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 12**)

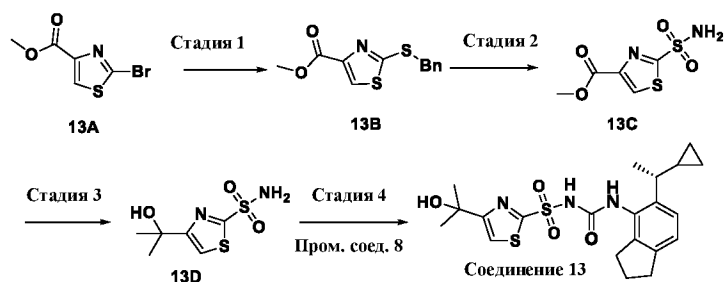
В реакционную систему, полученную на предыдущей стадии, добавляли фторид тетрабутиламмония (3,5 мл, 3,52 ммоль, 1 М/ТГФ) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали один раз 1 М разбавленной HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 50%) с получением **соединения 12** в виде прозрачного твердого вещества (160 мг, выход 39,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) $\delta = 8,62$ (s, 1H), 7,70 (ушир., 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,98 (t, 2H), 2,78–2,67 (m, 2H), 2,32–2,23 (m, 1H), 2,05–2,00 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,14–1,09 (dd, 3H), 1,07–0,96 (m, 1H), 0,53–0,44 (m, 1H), 0,26–0,22 (m, 1H), 0,15–0,11 (m, 1H), 0,05–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 457,2 $[M+1]$.

Пример 13

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамид (**соединение 13**)





Стадия 1:

Метил-2-(бензилтио)тиазол-4-карбоксилат (**13B**)

Последовательно добавляли соединение **13A** (25,0 г, 112,58 ммоль), ДМФА (150 мл), карбонат калия (46,7 г, 150,16 ммоль) и бензилмеркаптан (14,3 г, 114,84 ммоль) в 500 мл трехгорлую колбу в атмосфере азота и перемешивали реакционную систему в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, в реакционную систему добавляли воду на ледяной бане и 3 раза добавляли ЭА для экстракции. Объединяли органические фазы, 3 раза промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали, и разделяли остаток с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **13B** в виде бледно-желтого воскообразного вещества (6,5 г, выход 22%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,44 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,37–7,24 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 266,0 [M+1].

Стадия 2:

Метил-2-сульфамойлтиазол-4-карбоксилат (**13C**)

Добавляли соединение **13B** (2,5 г, 9,42 ммоль) в 100 мл трехгорлую колбу, а затем добавляли ледяную уксусную кислоту (20 мл). Перемешивали реакционную систему, пока она не становилась прозрачной, а затем добавляли воду (10 мл), после чего добавляли *N*-хлорсукцинимид (6,3 г, 47,11 ммоль). Перемешивали реакционную систему в течение 3 часов при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, 3 раза экстрагировали реакционную систему водой и этилацетатом. Объединяли органические фазы, сушили и концентрировали путем упаривания на ротаторном испарителе с получением неочищенного продукта. Растворяли неочищенный продукт в ацетоне до получения прозрачного раствора, а затем перемешивали раствор в течение 10 минут на ледяной бане. Добавляли бикарбонат

аммония (6,5 г, 24,54 ммоль), поддерживали температуру и перемешивали реакционную систему в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, в реакционную систему добавляли воду и 3 раза добавляли ДХМ для экстракции. Объединяли органические фазы, сушили и концентрировали путем упаривания на роторном испарителе, и разделяли остаток с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **13C** в виде бледно-желтого твердого вещества (210 мг, выход 10%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,79 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 3,87 (s, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 222,9 [M+1].

Стадия 3:

4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамид (**13D**)

Добавляли соединение **13C** (210 мг, 0,94 ммоль) и ТГФ (10 мл) в 50 мл трехгорлую колбу в атмосфере азота и охлаждали реакционную систему до -10°C на бане лед-соль. По каплям добавляли раствор бромида метилмагния в тетрагидрофуране (34 мл, 34 ммоль, 1 М) и перемешивали реакционную систему при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для гашения реакции и добавляли этилацетат (20 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением соединения **13D** в виде бледно-коричневого маслянистого вещества (194 мг, выход 92%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 1,46 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 223,1 [M+1].

Стадия 4:

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамид (соединение **13**)

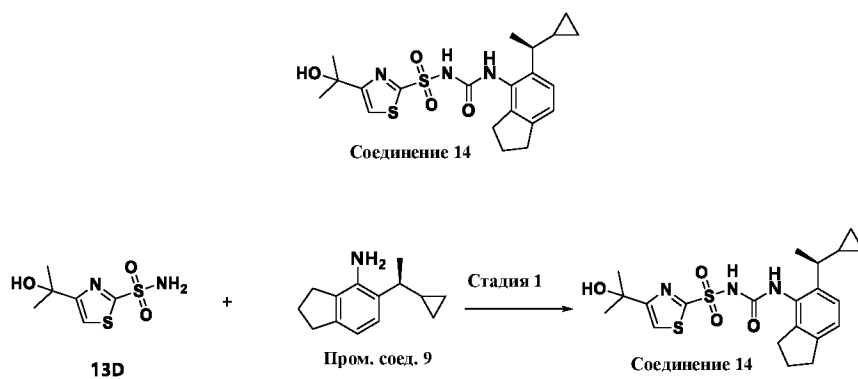
Растворяли промежуточное соединение **8** (120 мг, 0,597 ммоль) и триэтиламин (114 мг, 0,716 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в 100 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до 0°C на бане лед-соль. Медленно добавляли трифосген (70 мг, 0,239 ммоль), поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной

системе в течение 5 минут. Затем нагревали реакционную систему до 80°C, проводили взаимодействие в течение 1 часа, а затем охлаждали до комнатной температуры. Фильтровали реакционную систему и собирали фильтрат. Растворяли **соединение 13D** (121 мг, 0,597 ммоль) и метоксид натрия (64 мг, 1,194 ммоль) в метаноле (10 мл) в 100 мл одногорлой колбе и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали путем упаривания на роторном испарителе для удаления метанола. Растворяли остаток в ранее собранном фильтрате, трижды продували азотом и нагревали полученную смесь до 80°C и проводили взаимодействие в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) и добавляли этилацетат (50 мл × 2) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной хроматографии (ацетонитрил/вода = 45%) с получением **соединения 13** в виде бледно-желтого твердого вещества (35,0 мг, выход 13,3%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,46 (s, 1H), 7,35 (ушир., 1H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,37 (s, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,68–2,62 (m, 2H), 2,337–2,25 (m, 1H), 1,87 (t, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,09 (d, 3H), 0,99–0,88 (m, 1H), 0,51–0,39 (m, 1H), 0,23–0,16 (m, 1H), 0,11–0,07 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 450,1 [M+1].

Пример 14

(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамид (**соединение 14**)



Стадия 1:

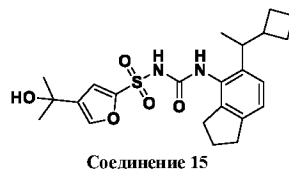
(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамид (**соединение 14**)

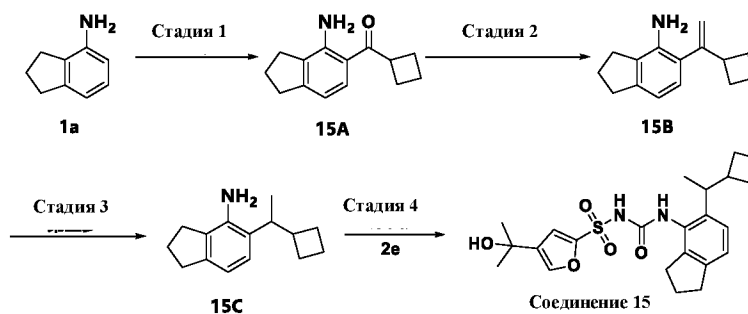
Растворяли **промежуточное соединение 9** (120 мг, 0,597 ммоль) и триэтиламин (114 мг, 0,716 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в 100 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до 0°C на бане лед-соль. Медленно добавляли трифосген (70 мг, 0,239 ммоль), поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 5 минут. Затем нагревали реакционную систему до 80°C, проводили взаимодействие в течение 1 часа, а затем охлаждали до комнатной температуры. Фильтровали реакционную систему и собирали фильтрат. Растворяли **13D** (121 мг, 0,597 ммоль) и метоксид натрия (64 мг, 1,194 ммоль) в метаноле (10 мл) в 100 мл одnogорлой колбе и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали путем упаривания на роторном испарителе для удаления метанола. Растворяли остаток в ранее собранном фильтрате, трижды продували азотом и нагревали полученную смесь до 80°C и проводили взаимодействие в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) и добавляли этилацетат (50 мл × 2) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной хроматографии (ацетонитрил/вода = 45%) с получением **соединения 14** в виде бледно-желтого твердого вещества (30,0 мг, выход 11,2%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,36 (s, 1H), 7,19 (ушир., 1H), 7,06 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,16 (s, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,68–2,60 (m, 2H), 2,37–2,28 (m, 1H), 1,95–1,82 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,09 (d, 3H), 1,01–0,87 (m, 1H), 0,51–0,38 (m, 1H), 0,29–0,12 (m, 1H), 0,07–0,02 (m, 2H); ЖХМС *m/z* (ИЭР) = 450,1 [M+1].

Пример 15

N-((5-(1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 15**)





Стадия 1:

(4-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)(циклобутил)метанон (**15A**)

Растворяли соединение **1a** (5,0 г, 37,54 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (50 мл) в 500 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до 0°C на бане лед-соль. Затем медленно по каплям добавляли раствор трихлорида бора (37,5 мл, 1 М, 37,54 ммоль) в дихлорметане и поддерживали температуру, и проводили взаимодействие в полученном растворе в течение 10 минут после завершения добавления по каплям. Затем добавляли трихлорид алюминия (5,5 г, 41,3 ммоль) и циклобутилцианид (4,5 г, 56,3 ммоль) и нагревали реакционную систему до 80°C, проводили взаимодействие в течение 4 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 2 М HCl (40 мл) на ледяной бане и нагревали полученную реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 1 часа. После завершения реакции охлаждали реакционную систему до комнатной температуры и экстрагировали ДХМ (75 мл $\times$ 3). Промывали органическую фазу 2 М раствором NaOH (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением соединения **15A** в виде белого твердого вещества (2,6 г, выход 32,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,45 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,00–3,96 (m, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,44–2,3 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14–2,08 (m, 2H), 2,07–2,00 (m, 1H), 1,90–1,81 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 216,1 [$M+1$].

Стадия 2:

5-(1-циклобутилвинил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**15B**)

Растворяли соединение бромид метилтрифенилфосфония (4,0 г, 11,2 ммоль) в ТГФ (30 мл) в 100 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до 0°C на бане лед-соль. Медленно добавляли *трет*-бутоксид калия (1,3 г, 11,2 ммоль), поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут. Добавляли соединение **15A** (1,6 г, 7,43 ммоль) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и добавляли ЭА (50 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 30:1) с получением соединения **15B** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (1,3 г, выход 82,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6,80 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,27 (t, 1H), 5,07 (t, 1H), 3,29–1,24 (m, 1H), 2,92 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,16–2,06 (m, 3H), 2,04–1,96 (m, 2H), 1,94–1,88 (m, 1H), 1,87–1,80 (m, 1H), 1,75–1,68 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 214,1 [M+1].

Стадия 3:

5-(1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**15C**)

Растворяли соединение **15B** (1,3 г, 6,10 ммоль) в метаноле (20 мл) в 50 мл круглодонной колбе, а затем добавляли катализатор Pd/C (70 мг). Перемешивали реакционную систему при комнатной температуре в течение трех часов в атмосфере водорода. После завершения реакции фильтровали реакционную систему через целит и концентрировали фильтрат при пониженном давлении для удаления органического растворителя. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения **15C** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (1,0 г, выход 76,2%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6,86 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 2,90 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,69–2,59 (m, 2H), 2,18–2,08 (m, 3H), 1,98–1,90 (m, 1H), 1,85–1,72 (m, 3H), 1,61–1,55 (m, 1H), 1.11 (d, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 216,2 [M+1].

Стадия 4:

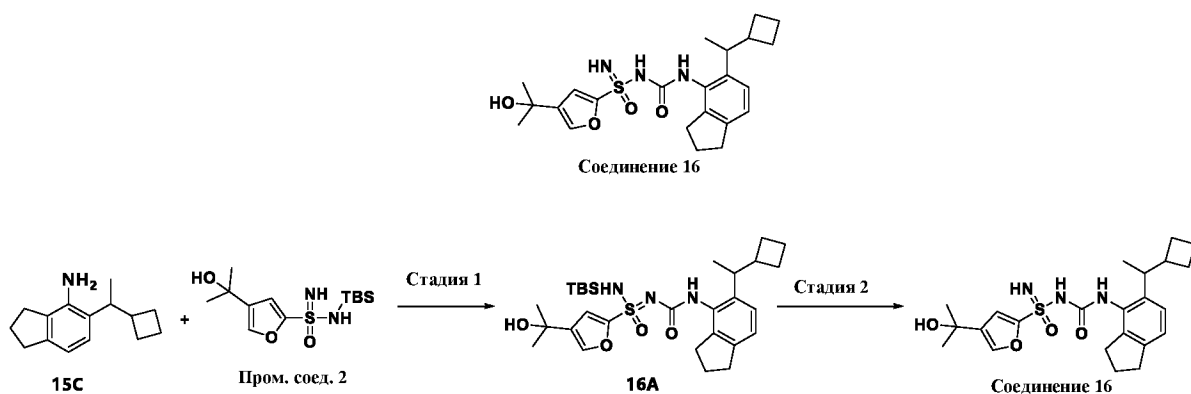
N-((5-(1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 15**)

Последовательно добавляли **соединение 15C** (200 мг, 0,93 ммоль), триэтиламин (112 мг, 1,12 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (110 мг, 0,37 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (190 мг, 0,93 ммоль) и метоксид натрия (100 мг, 1,86 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 15** в виде желтого твердого вещества (100 мг, выход 24,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,54 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 2,98–2,94 (m, 1H), 2,79–2,75 (t, 2H), 2,68–2,63 (m, 2H), 2,45–2,41 (m, 1H), 2,05–2,02 (m, 1H), 1,90–1,86 (m, 2H), 1,78–1,59 (m, 4H), 1,49–1,46 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 0,96 (d, 3H); ЖХМС *m/z* (ИЭР) = 447,2 [M+1].

Пример 16

N-((5-(1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 16**)



Стадия 1:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*N'*-((5-(1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**16A**)

Последовательно добавляли **соединение 15C** (200 мг, 0,93 ммоль), триэтиламин (112 мг, 1,12 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (110 мг, 0,37 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **промежуточное соединение 2** (296 мг, 0,93 ммоль) и метоксид натрия (100 мг, 1,86 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (50 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем тонкослойной хроматографии с получением **соединения 16A** в виде бледно-желтого маслянистого твердого вещества (320 мг, выход 61,5%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 560,3 [M+1].

Стадия 2:

N-((5-(1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 16**)

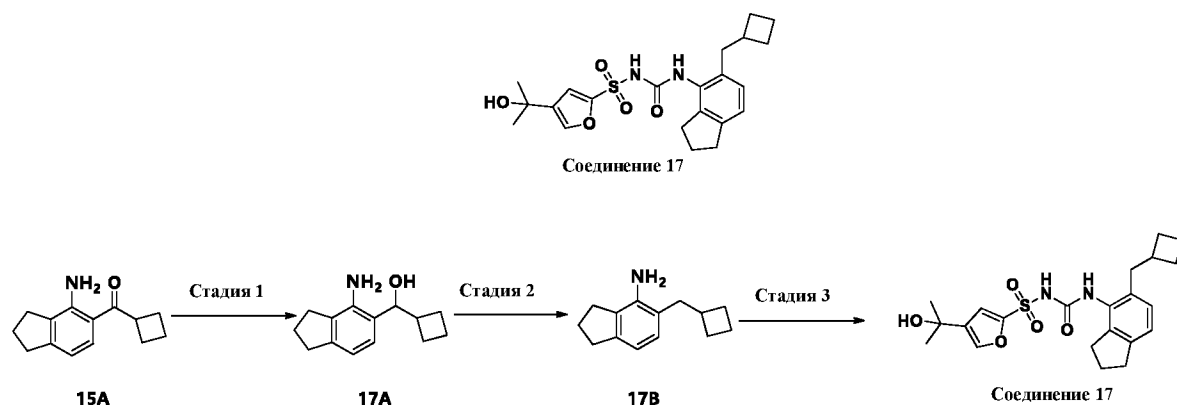
Последовательно добавляли **соединение 16A** (320 мг, 0,57 ммоль) и ТГФ (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем охлаждали реакционную систему до 0°C на ледяной бане. Затем медленно по каплям добавляли фторид тетрабутиламмония (1,14 мл, 1 М в ТГФ, 1,14 ммоль) и нагревали реакционную систему до комнатной температуры, и проводили взаимодействие в течение 2 часов после завершения добавления по каплям. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и добавляли ЭА (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 16** в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 43,8%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,33 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,65 (ушир., 2H), 6,98 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,09 (ушир., 1H), 2,92–2,88 (m, 1H), 2,82–2,78 (t, 2H), 2,66–2,63 (m, 2H), 2,45–

2,40 (m, 1H), 2,07–2,05 (m, 1H), 1,93–1,90 (m, 2H), 1,69–1,59 (m, 4H), 1,47–1,42 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 0,96 (d, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 446,2 $[M+1]$.

Пример 17

N-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 17**)



Стадия 1:

(4-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)(циклобутил)метанол (**17А**)

Добавляли этанол (20 мл) и соединение **15А** (2,0 г, 9,30 ммоль) в 50 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем охлаждали реакционную систему до 0°C на ледяной бане. Затем медленно добавляли боргидрид натрия (703 мг, 18,60 ммоль) и нагревали реакционную систему до комнатной температуры, и проводили взаимодействие в течение 1 часа после завершения добавления. После завершения реакции охлаждали реакционную систему до 0°C, по каплям добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и концентрировали фильтрат при пониженном давлении для удаления растворителя. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением соединения **17А** в виде бесцветного маслянистого вещества (1,8 г, выход 89%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 200,1 $[M-17]$.

Стадия 2:

5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**17В**)

Растворяли соединение **17A** (1,3 г, 5,98 ммоль) и триэтилсилан (2,1 г, 17,94 ммоль) в ДХМ (20 мл) в атмосфере азота, а затем охлаждали раствор до 0°C на ледяной бане. Затем по каплям медленно добавляли трифторуксусную кислоту (3,5 г, 29,90 ммоль) и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре после завершения добавления. После завершения реакции добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия для гашения реакции и добавляли ДХМ (50 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением соединения **17B** в виде бесцветного маслянистого вещества (1,0 г, выход 83,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6,83 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,66–2,62 (m, 1H), 2,59 (d, 2H), 2,13–2,07 (m, 4H), 1,88–1,83 (m, 2H), 1,77–1,70 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 201,1 [M+1].

Стадия 3:

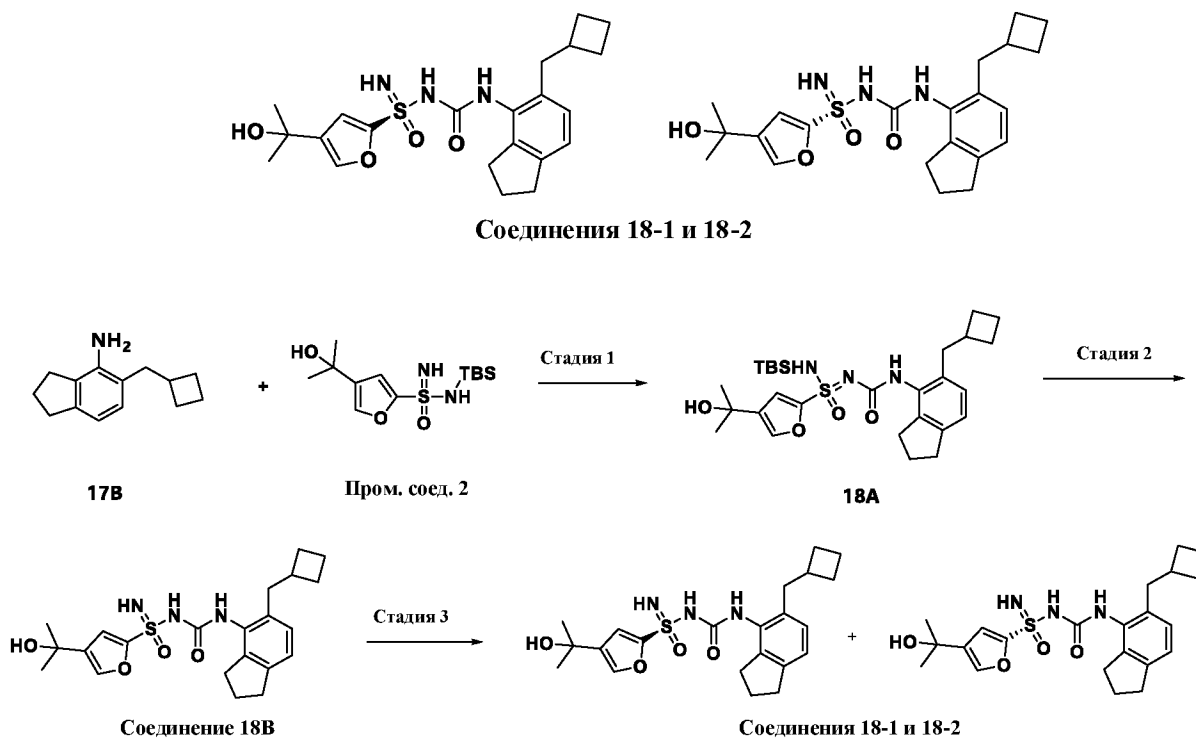
N-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 17**)

Последовательно добавляли **соединение 17B** (201 мг, 1,00 ммоль), триэтиламин (121 мг, 1,20 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (103 мг, 0,40 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (205 мг, 1,00 ммоль) и метоксид натрия (108 мг, 2,00 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли дихлорметан (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 17** в виде желтого твердого вещества (70 мг, выход 16,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,47 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,91 (s, 1H), 2,77 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,48–2,44 (m, 1H), 1,92–1,89 (m, 2H), 1,88–1,85 (m, 2H), 1,78–1,74 (m, 2H), 1,65–1,58 (m, 2H), 1,34 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 433,2 [M+1].

Пример 18

Rs- и *Ss*-*N*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (соединения 18-1 и 18-2)



Стадия 1:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*N'*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (18A)

Последовательно добавляли **17B** (1,5 г, 7,46 ммоль), триэтиламин (11,02 г, 8,95 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (882 мг, 2,98 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **промежуточное соединение 2** (2,4 г, 7,46 ммоль) и метоксид натрия (806 мг, 14,9 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов.

После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (50 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (100 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель с получением **18А**, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС m/z (ИЭР) = 546,3 [M+1].

Стадия 2:

N-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 18В**)

В реакционную схему, полученную на предыдущей стадии, по каплям добавляли фторид тетрабутиламмония (15 мл, 1 М в ТГФ, 15 ммоль) в атмосфере азота и нагревали полученную реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 2 часов после завершения добавления по каплям. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и добавляли этилацетат (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 18В** в виде белого твердого вещества (1,43 г, выход 44,0%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 432,2 [M+1].

Стадия 3:

Rs- и *Ss*-*N*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 18-1 и 18-2**)

Разделяли **18В** путем СФХ с получением **соединения 18-1** (670 мг, э.и.%.: 99,68%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 15,062 мин), и **соединения 18-2** (680 мг, э.и.%.: 99,45%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в

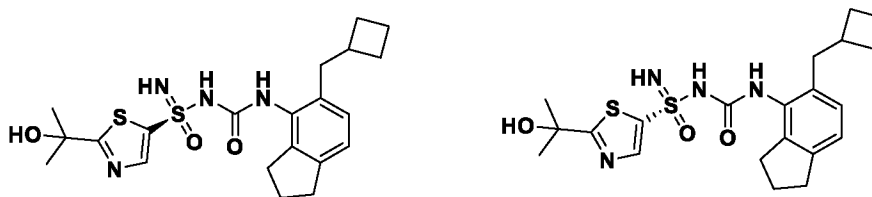
детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 10,896 мин).

Соединение 18-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,30 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,68 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,66 (d, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,00–1,84 (m, 4H), 1,83–1,70 (m, 2H), 1,63 (dd, 2H), 1,38 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 432,2 [M+1].

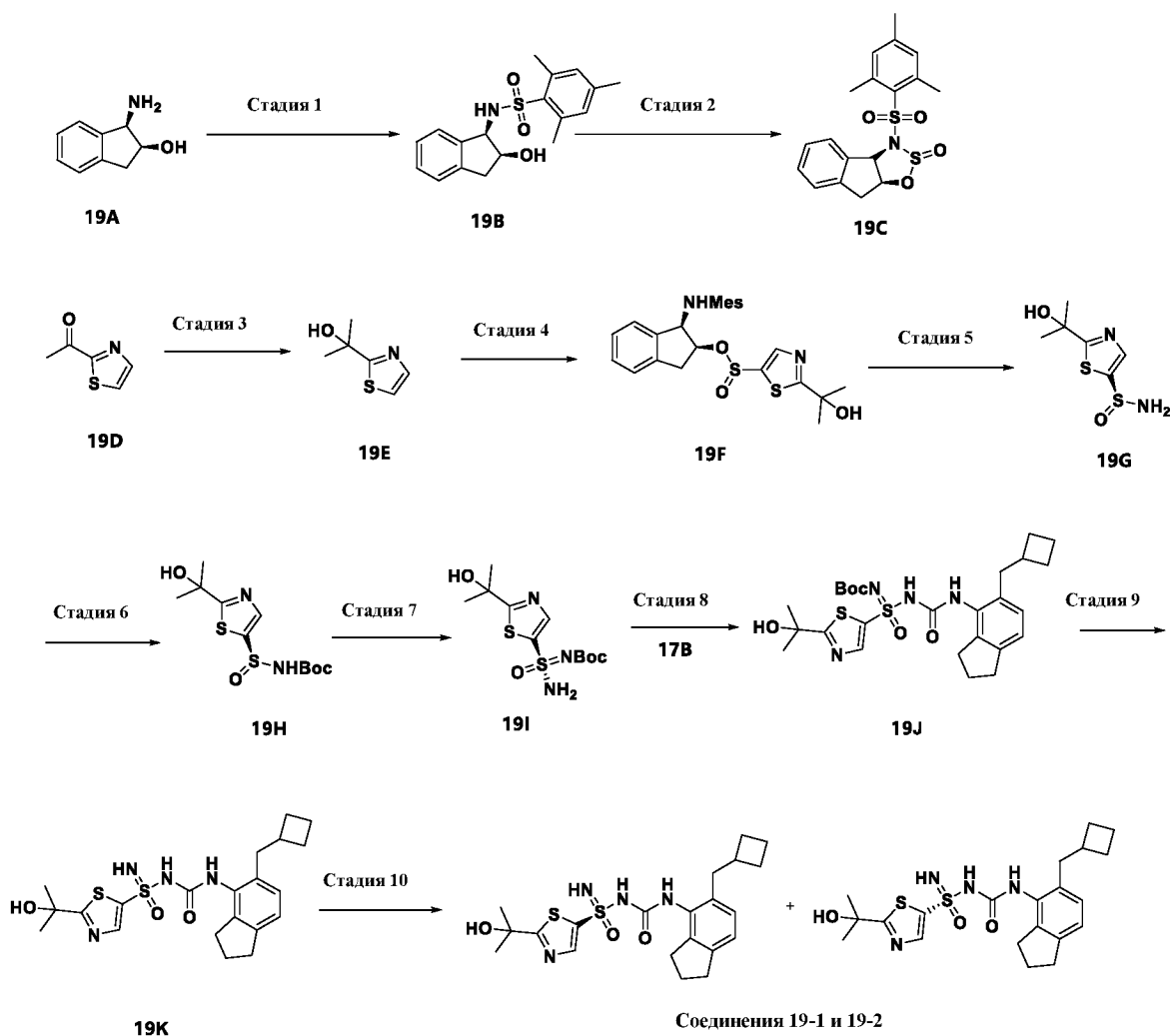
Соединение 18-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,30 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,10 (s, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,66 (d, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,00–1,84 (m, 4H), 1,83–1,70 (m, 2H), 1,63 (dd, 2H), 1,38 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 432,2 [M+1].

Пример 19

R_S - и S_S - N -((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (**соединения 19-1 и 19-2**)



Соединения 19-1 и 19-2



Стадия 1:

N-((1*R*,2*S*)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2,4,6-триметилбензолсульфонамид (19B)

Растворяли бикарбонат натрия (28,2 г, 33,5 ммоль) в смешанном растворителе $\text{H}_2\text{O}/\text{ТГФ}/\text{ЭА}$ (1:2:5, 100:200:250 мл) в 500 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до 0°C на ледяной бане. Добавляли **соединение 19A** (25,0 г, 16,76 ммоль) при перемешивании и поддерживали температуру, и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 10 минут. Добавляли 2,4,6-триметилбензолсульфонилхлорид (36,7 г, 16,76 ммоль) и медленно нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 6 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду, добавляли 1 М HCl , доводя pH до слабокислого значения, и добавляли этилацетат (200 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем суспендирования с петролевым эфиром с получением **соединения 19В** в виде белого твердого вещества (26,4 г, выход 59%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 314,1 [M+1].

Стадия 2:

(3*aS*,8*aS*)-3-(мезитилсульфонил)-3,3*a*,8,8*a*-тетрагидроиндено[1,2-*d*][1,2,3]оксатиазола 2-оксид (**19С**)

Добавляли **19В** (16,3 г, 4,92 ммоль) и ТГФ (300 мл) в 500 мл трехгорлую колбу и охлаждали реакционную систему до -45°C. Медленно по каплям добавляли тионилхлорид (7,3 г, 8,80 ммоль), поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут после завершения добавления. Затем медленно по каплям добавляли 2,4,6-триметилпиридин (6,0 г, 9,84 ммоль). После завершения добавления по каплям медленно нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение ночи. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в ледяной насыщенный раствор бикарбоната натрия для гашения реакции и экстрагировали этилацетатом (300 мл × 3). Удаляли растворитель путем концентрирования при пониженном давлении и суспендировали остаток в петролевом эфире с получением неочищенного продукта, который суспендировали в ледяном ацетонитриле с получением **соединения 19С** в виде белого твердого вещества (16,7 г, выход 90,2%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 378,1 [M+1].

Стадия 3:

2-(тиазол-2-ил)пропан-2-ол (**19Е**)

Растворили **19D** (30,0 г, 23,60 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) в 500 мл трехгорлой колбе и охлаждали раствор до -78°C. Медленно по каплям добавляли раствор бромид метилмагния (9,5 мл, 28,32 ммоль, 3 М) в тетрагидрофуране, поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 2 часов после завершения добавления по каплям. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ,

добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для гашения реакции и добавляли этилацетат (300 мл × 3) для экстракции. Удаляли растворитель путем концентрирования при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1–5:1) с получением **19E** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (20 г, выход 58,8%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 144,0 [M+1].

Стадия 4:

(1*R*,2*S*)-1-((2,4,6-триметилфенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил-(*S*)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат (**19F**)

Растворили **19E** (15,0 г, 10,42 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) в 500 мл трехгорлой колбе и охлаждали раствор до -78°C. Медленно по каплям добавляли диизопропиламид лития (11 мл, 20,83 ммоль, 2 М), поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 1 часа после завершения добавления по каплям. Через 1 час медленно по каплям добавляли раствор **19C** (39,3 г, 10,42 ммоль) в ТГФ, поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 3 часов после завершения добавления по каплям. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для гашения реакции и добавляли этилацетат (200 мл × 3) для экстракции. Удаляли растворитель путем концентрирования при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1–3:1) с получением **19F** в виде бледно-желтого твердого вещества (25,0 г, выход 46,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,23–7,15 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 7,00 (s, 2H), 5,40 (d, 1H), 4,63–4,59 (dd, 1H), 4,41–4,38 (m, 1H), 3,09–3,04 (dd, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,23 (s, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 521,1 [M+1].

Стадия 5:

(*S*)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинамид (**19G**)

Растворили **19F** (25 г, 4,81 ммоль) в ТГФ (300 мл) в 500 мл трехгорлой колбе и охлаждали раствор до -78°C. По каплям медленно добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития (5 мл, 14,42 ммоль, 3 М) в ТГФ, поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 1 часа после завершения добавления

по каплям. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для гашения реакции и добавляли этилацетат (200 мл $\times$ 3) для экстракции. Удаляли растворитель путем концентрирования при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1–15:1) с получением **19G** в виде бледно-желтого твердого вещества (8,5 г, выход 86,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,76 (s, 1H), 6,72 (ушир., 2H), 6,16 (s, 1H), 1,50 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 207,1 [M+1].

Стадия 6:

Трет-бутил-(*S*)-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)сульфинил)карбамат (**19H**)

Растворяли **19G** (8,0 г, 3,88 ммоль) в ТГФ (100 мл) в 250 мл трехгорлой колбе и охлаждали раствор до 0°C. Медленно добавляли *трет*-бутоксид калия (5,2 г, 4,67 ммоль), поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут после завершения добавления. Затем медленно по каплям добавляли раствор ди-*трет*-бутилдикарбоната (8,9 г, 4,07 ммоль) в ТГФ и нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 1 часа после завершения добавления по каплям. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду для гашения реакции, добавляли 1 М HCl, доводя pH до нейтрального значения, и добавляли этилацетат (100 мл $\times$ 3) для экстракции. Удаляли растворитель путем концентрирования при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением **19H** в виде бледно-желтого твердого вещества (8,8 г, выход 74%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 10,98 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 1,51 (d, 6H), 1,45 (s, 9H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 307,1 [M+1].

Стадия 7:

Трет-бутил-(амино(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)-карбамат (**19I**)

Растворяли **19H** (8,8 г, 2,64 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) в 250 мл трехгорлой колбе и охлаждали раствор до 0°C. Медленно по каплям добавляли трихлоризоциануровую кислоту (215 мг, 0,924 ммоль), поддерживали температуру и

проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 10 минут после завершения добавления. Затем медленно по каплям добавляли раствор аммиака (10 мл, 7 М), поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 3 часов после завершения добавления по каплям. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду для гашения реакции, добавляли 1 М HCl, доводя pH до нейтрального значения, и добавляли этилацетат (100 мл × 3) для экстракции. Удаляли растворитель путем концентрирования при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1, затем дихлорметан:метанол = 15:1) с получением **19I** в виде бледно-желтого твердого вещества (1,8 г, выход 19,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,04 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 1,51 (d, 6H), 1,28 (s, 9H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 322,1 [M+1].

Стадия 8:

Трет-бутил-((3-(5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)уреидо)(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамат (**соединение 19J**)

Последовательно добавляли **соединение 17B** (607 мг, 3,02 ммоль), триэтиламин (366 мг, 3,62 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (61,7 мг, 0,21 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **соединение 19I** (970 мг, 3,02 ммоль) и метоксид натрия (327 мг, 6,04 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (50 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель с получением неочищенного продукта, **соединения 19J**, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 9:

N-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид (**соединение 19K**)

Растворяли неочищенный продукт, полученный на предыдущей стадии, в ДХМ (30 мл) в 250 мл круглодонной колбе, а затем по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) на ледяной бане. После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 1,5 часа. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в ледяной водный раствор бикарбоната натрия и добавляли ДХМ (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол = 15:1) с получением **19К** в виде белого твердого вещества (201 мг, выход 14,1%).

ЖХМС $m/z = 449,2$ [M+1].

Стадия 10:

*R*s- и *S*s-*N*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (**соединения 19-1** и **19-2**)

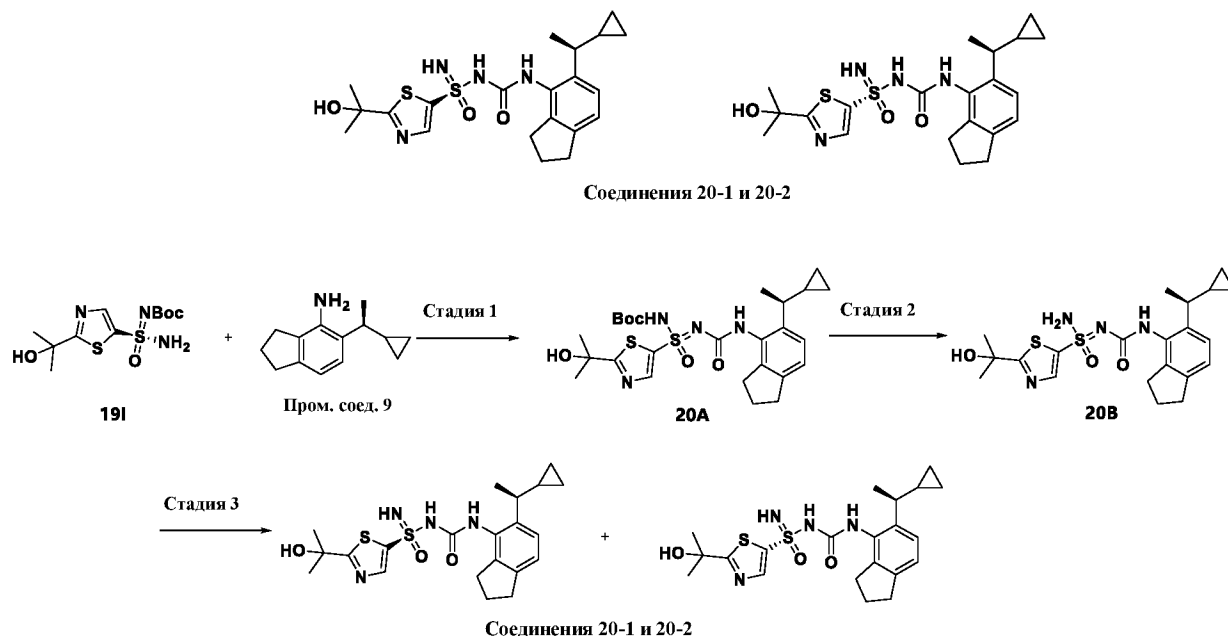
Разделяли **19К** путем СФХ с получением **соединения 19-1** (98 мг, э.и. %: 99,90%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 9,566 мин), и **соединения 19-2** (85 мг, э.и. %: 99,38%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 11,442 мин).

Соединение 19-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) $\delta = 8,30$ (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,26 (s, 1H), 2,89–2,82 (m, 2H), 2,77–2,63 (m, 2H), 2,38–2,24 (m, 1H), 2,05–1,91 (m, 4H), 1,81–1,70 (m, 2H), 1,70–1,67 (m, 2H), 1,60–1,58 (m, 2H), 1,51 (s, 6H); ЖХМС $m/z = 449,2$ [M+1].

Соединение 19-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) $\delta = 8,25$ (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (ушир., 2H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,72–2,64 (m, 2H), 2,61–2,55 (m, 2H), 2,38–2,28 (m, 1H), 1,91–1,89 (m, 4H), 1,80–1,69 (m, 2H), 1,61–1,58 (m, 2H), 1,50 (s, 6H); ЖХМС $m/z = 449,2$ [M+1].

Пример 20

(*R_S*,*S_C*)- и (*S_S*,*S_C*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (**соединения 20-1 и 20-2**)



Стадия 1:

Трет-бутил-(*N*-((5-((*S*)-1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат (**соединение 20А**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 9** (289 мг, 1,44 ммоль), триэтиламин (175 мг, 1,73 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (171 мг, 0,58 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **соединение 19I** (462 мг, 1,44 ммоль) и метоксид натрия (156 мг, 2,88 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (50 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель с получением неочищенного продукта, **соединения 20А**, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 2:

N-((5-((*S*)-1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (**соединение 20B**)

Растворяли неочищенный продукт, полученный на предыдущей стадии, в ДХМ (30 мл) в 250 мл круглодонной колбе, а затем по каплям добавляли ТФУК (3 мл) на ледяной бане. После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 1,5 часа. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в ледяной водный раствор бикарбоната натрия и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол = 15:1) с получением **20B** в виде белого твердого вещества (272 мг, выход 42,1%).

Стадия 3:

(*R_S*,*S_C*)- и (*S_S*,*S_C*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (**соединения 20-1 и 20-2**)

Разделяли **20B** путем СФХ с получением **соединения 20-1** (161 мг, э.и. %: 99,90%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 5,420 мин), и **соединения 20-2** (89 мг, э.и. %: 97,76%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 8,16 мин).

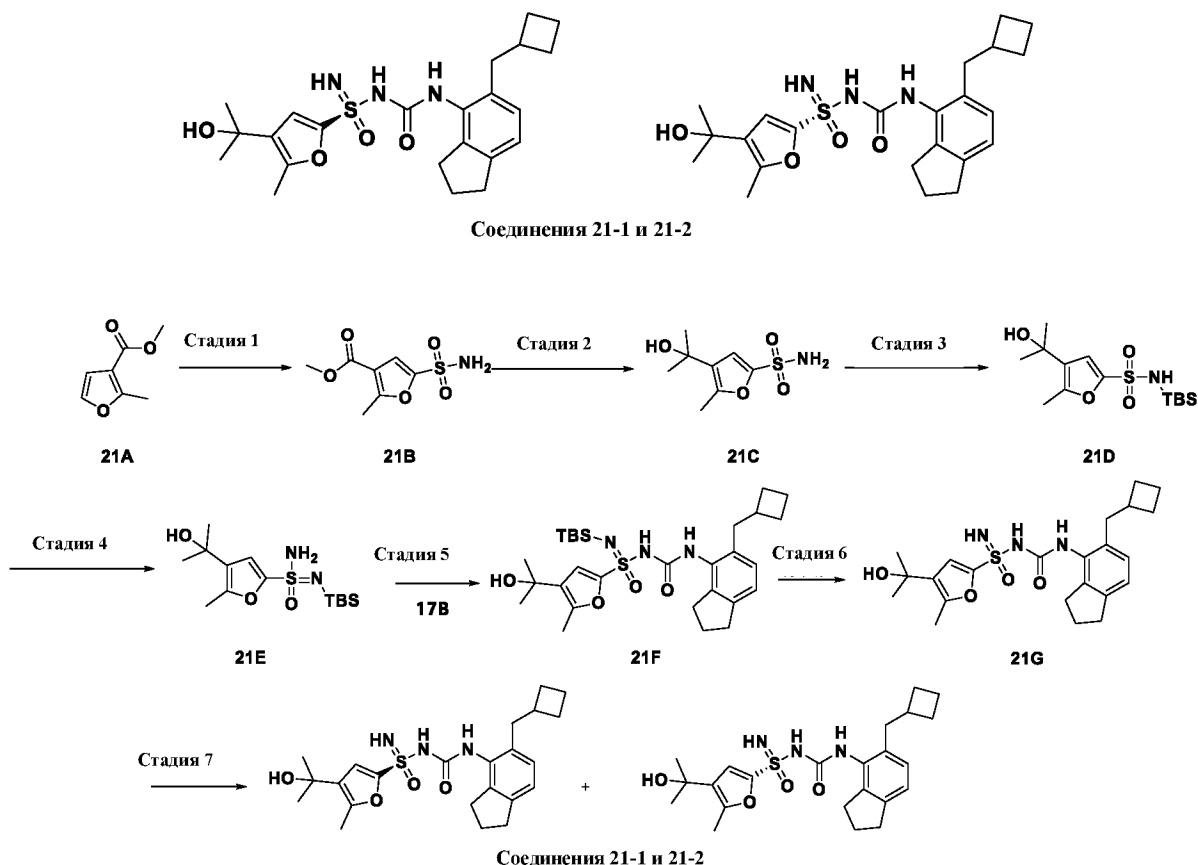
Соединение 20-1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,26 (s, 1H), 2,89–2,82 (m, 2H), 2,77–2,63 (m, 2H), 2,38–2,24 (m, 1H), 2,05–1,91 (m, 4H), 1,81–1,70 (m, 2H), 1,70–1,67 (m, 2H), 1,60–1,58 (m, 2H), 1,51 (s, 6H); ЖХМС m/z = 449,2 [M+1].

Соединение 20-2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,25 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (ушир., 2H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,24 (s, H), 2,81 (t, 2H), 2,72–2,64 (m, 2H), 2,61–2,55 (m, 2H),

2,38–2,28 (m, 1H), 1,91–1,89 (m, 4H), 1,80–1,69 (m, 2H), 1,61–1,58 (m, 2H), 1,50 (s, 6H); ЖХМС $m/z = 449,2$ $[M+1]$.

Пример 21

*R*_S- и *S*_S-*N*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид (соединения 21-1 и 21-2)



Стадия 1:

Метил-2-метил-5-сульфамойлфуран-3-карбоксилат (21B)

Растворяли **соединение 21A** (40 г, 285,43 ммоль) в ДХМ (300 мл) в 500 мл трехгорлой колбе и охлаждали раствор до -10°C в атмосфере азота. По каплям медленно добавляли хлорсульфокислоту (21 мл, 313,98 ммоль) и перемешивали реакционную систему при комнатной температуре до полного расходования исходного вещества **21A**. Затем охлаждали реакционную систему до -15°C и медленно по каплям добавляли пиридин (26 мл, 313,98 ммоль). Поддерживали температуру -15°C и по частям добавляли пентахлорид фосфора (47,6 г, 228,35 ммоль). После израсходования исходного вещества, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в ледяную воду (500

мл) для гашения реакции и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3). Объединяли органические фазы, промывали один раз насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. Растворяли неочищенный продукт в ацетоне (400 мл) и медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната аммония (80 г, 1,01 моль). После завершения добавления проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли ледяную воду (300 мл) для гашения реакции и добавляли ЭА (300 мл × 3) для экстракции. Объединяли органические фазы, промывали один раз насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:2) с получением **соединения 21В** в виде белого твердого вещества (31,2 г, выход 49,86%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,88 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 220,0 [M+1].

Стадия 2:

4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамид (**21С**)

Растворяли **21В** (31,2 г, 142,33 ммоль) в ТГФ (300 мл) в 500 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до -15°C. Медленно по каплям добавляли бромид метилмагния (150 мл, 455,45 ммоль, 3,0 моль/л) и перемешивали реакционную систему в течение ночи при комнатной температуре после завершения добавления по каплям. После исчезновения пятна **21В**, определенного с помощью ТСХ, добавляли хлорид аммония (200 мл) для гашения реакции и добавляли ЭА (300 мл × 3) для экстракции. Объединяли органические фазы, промывали один раз насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:петролейный эфир = 1:10–1:3) с получением **соединения 21С** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (27 г, выход 86,52%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,56 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,38 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 202,1 [M-17].

Стадия 3:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамид (**21D**)

Растворяли **21C** (20,0 г, 91,32 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) в 500 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до -10°C на бане лед-соль. По частям добавляли гидрид натрия (7,3 г, 182,44 ммоль) и перемешивали реакционную систему при комнатной температуре в течение 30 минут после завершения добавления. Затем медленно по каплям добавляли раствор *трет*-бутилдиметилхлорсилана (20,6 г, 136,83 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при указанной температуре и проводили взаимодействие в реакционной системе при -10°C в течение 3 часов. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции, добавляли 2 М HCl, доводя pH до слабокислых значений, и добавляли этилацетат (200 мл × 3) для экстракции. Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:петролейный эфир = 1:3) с получением **21D** в виде белого твердого вещества (15,0 г, выход 49,31%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,74 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 0,15 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 334,1 [M+1].

Стадия 4:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид (**21E**)

Растворяли трифенилфосфин (8,65 г, 32,98 ммоль) и гексахлорэтан (8,52 г, 35,98 ммоль) в хлороформе (120 мл) в 500 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и нагревали раствор до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 1 часа и охлаждали до -10°C. Медленно по каплям добавляли диизопропилэтиламин (6 г, 46,47 ммоль) и проводили взаимодействие в реакционной системе при указанной температуре в течение 10 минут после завершения добавления по каплям. Затем медленно по каплям добавляли раствор **21D** (10 г, 29,98 ммоль) в хлороформе и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут после завершения добавления по каплям. Нагнетали газообразный аммиак в течение 1 часа при указанной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли

воду для гашения реакции и добавляли ДХМ (120 мл × 3) для экстракции. Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:петролейный эфир (об./об.) = 1:5) с получением продукта, **соединения 21E**, в виде белого твердого вещества (3 г, выход 30%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,81 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,01 (d, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 333,1 [M+1].

Стадия 5:

N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*N*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид (**21F**)

Последовательно добавляли **соединение 17B** (800 мг, 3,97 ммоль), триэтиламин (482,56 мг, 4,77 ммоль) и тетрагидрофуран (100 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (471,67 мг, 1,59 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **соединение 21E** (1,32 г, 3,97 ммоль) и метоксид натрия (257,64 мг, 4,77 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, получали **соединение 21F** и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС m/z (ИЭР) = 560,3 [M+1].

Стадия 6:

R- и *S*-*N*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид (**21G**)

В реакционную систему, полученную на предыдущей стадии, добавляли фторид тетрабутиламмония (5,2 мл, 51,7 ммоль, 1 М/ТГФ) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединяли органические фазы, промывали один раз 1 М разбавленной HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали

остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 50%) с получением **21G** в виде прозрачного твердого вещества (180 мг, выход 10%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 446,2 [M+1].

Стадия 7:

Rs- и *Ss-N-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид (соединения 21-1 и 21-2)*

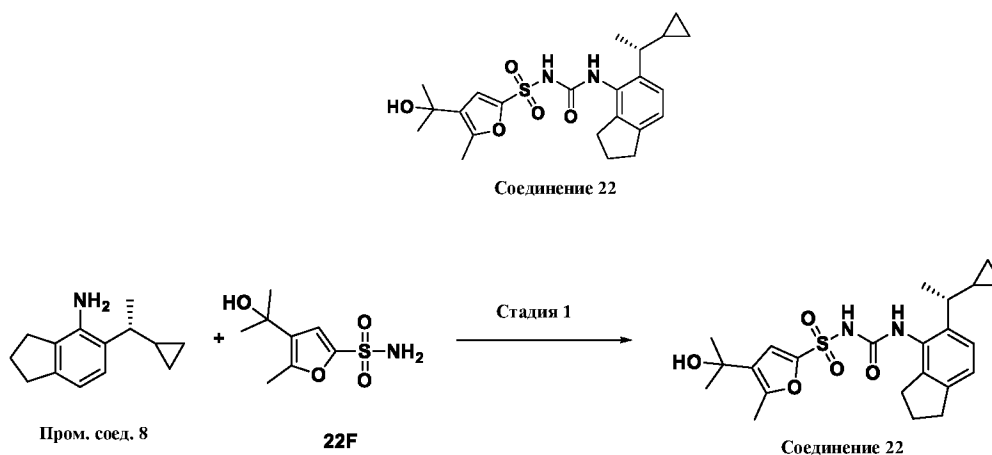
Разделяли **21G** путем СФХ с получением **соединения 20-1** (75 мг, э.и.‰: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 13,716 мин), и **соединения 21-2** (70 мг, э.и.‰: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 16,660 мин).

Соединение 21-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,28 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,90–6,81 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 2,81 (dd, 2H), 2,71–2,62 (m, 3H), 2,59 (d, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,96–1,87 (m, 4H), 1,82–1,73 (m, 2H), 1,67–1,57 (m, 2H), 1,38 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 446,2 [M+1].

Соединение 21-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,28 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,90–6,80 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 2,81 (dd, 2H), 2,71–2,62 (m, 3H), 2,59 (d, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,96–1,86 (m, 4H), 1,82–1,73 (m, 2H), 1,67–1,57 (m, 2H), 1,38 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 446,2 [M+1].

Пример 22

(R)-N-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамид (соединение 22)



Стадия 1:

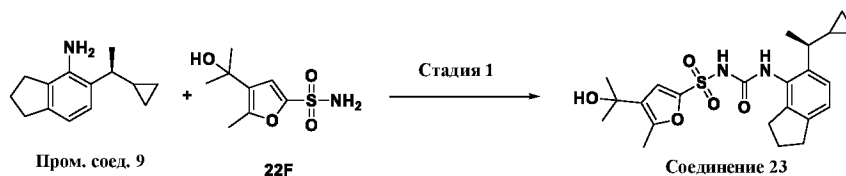
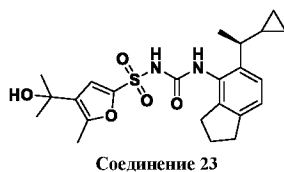
(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамид (**соединение 22**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 8** (201 мг, 1,0 ммоль), триэтиламин (121 мг, 1,2 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (118,4 мг, 0,4 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **соединение 22F** (218 мг, 1,0 ммоль) и метоксид натрия (108 мг, 2,0 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали остаток путем препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением **соединения 22** в виде белого твердого вещества (120 мг, выход 26,9%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,80 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 1H) 4,99 (d, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18–2,13 (m, 1H), 1,96–1,90 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,96–0,90 (m, 1H), 0,50–0,41 (m, 1H), 0,23–0,18 (m, 1H), 0,10–0,06 (m, 1H), 0,06–0,01 (m, 1H); ЖХМС *m/z* = 447,2 [M+1].

Пример 23

(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамид (**соединение 23**)



Стадия 1:

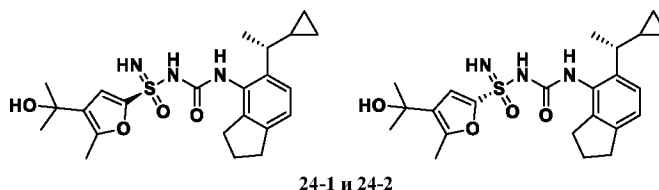
(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамид (**соединение 23**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 9** (201 мг, 1,0 ммоль), триэтиламин (121 мг, 1,2 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (118,4 мг, 0,4 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **соединение 22F** (218 мг, 1,0 ммоль) и метоксид натрия (108 мг, 2,0 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали остаток путем препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением **соединения 23** в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 22,4%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,84 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18–2,13 (m, 1H), 1,96–1,90 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,96–0,90 (m, 1H), 0,50–0,41 (m, 1H), 0,23–0,18 (m, 1H), 0,10–0,06 (m, 1H), 0,06–0,01 (m, 1H); ЖХМС *m/z* = 447,2 [M+1].

Пример 24

R_S- и *S_S*-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид (**соединения 24-1 и 24-2**)



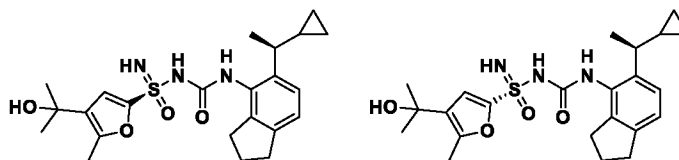
Для получения **соединения 24-1** и **соединения 24-2** обращались к способу получения **соединений 21-1 и 21-2**. **Соединение 24-1** (310 мг, э.и.‰: 99,5%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 6,453 мин), и **соединение 24-2** (311 мг, э.и.‰: 97,1%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 8,147 мин).

Соединение 24-1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 2,82 (dd, 2H), 2,75–2,56 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,31–2,19 (m, 1H), 2,01–1,85 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,13–1,11 (m, 3H), 0,98–0,88 (m, 1H), 0,50–0,40 (m, 1H), 0,24–0,15 (m, 1H), 0,13–0,06 (m, 1H), 0,04–0,00 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 446,20 [M+1].

Соединение 24-2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,75–2,56 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31–2,19 (m, 1H), 1,97–1,89 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,11–1,06 (m, 3H), 0,98–0,92 (m, 1H), 0,50–0,40 (m, 1H), 0,24–0,15 (m, 1H), 0,13–0,06 (m, 1H), 0,04–0,00 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 446,20 [M+1].

Пример 25

(*R_S*,*S_C*)- и (*S_S*,*S_C*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид (**соединения 25-1 и 25-2**)



Соединения 25-1 и 25-2

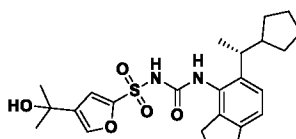
Для получения **соединения 25-1** и **соединения 25-2** обращались к способу получения **соединений 21-1** и **21-2**. **Соединение 25-1** (290 мг, э.и.%.: 100%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 10,626 мин), и **соединение 25-2** (302 мг, э.и.%.: 97,56%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 14,722 мин).

Соединение 25-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,23 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,75–2,59 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30–2,18 (m, 1H), 1,93 (dd, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,13–1,04 (m, 3H), 1,0–0,90 (m, 1H), 0,49–0,42 (m, 1H), 0,25–0,17 (m, 1H), 0,13–0,07 (m, 1H), 0,06–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 446,20 $[M+1]$.

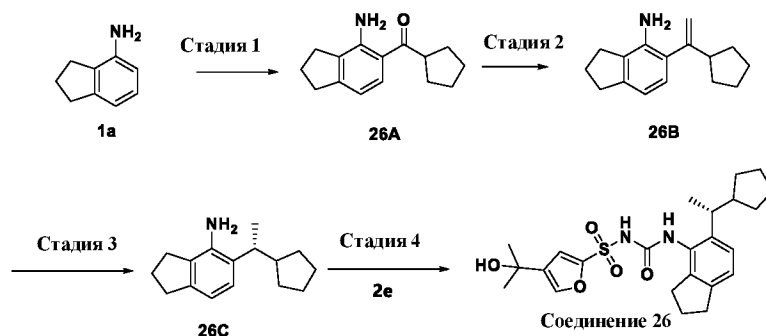
Соединение 25-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,23 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 2,82 (dd, 2H), 2,75–2,58 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,30–2,18 (m, 1H), 1,93 (dd, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,13–1,07 (m, 3H), 1,0–0,90 (m, 1H), 0,47–0,43 (m, 1H), 0,25–0,17 (m, 1H), 0,14–0,08 (m, 1H), 0,07–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 446,20 $[M+1]$.

Пример 26

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопентилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 26**)



Соединение 26



Стадия 1:

(4-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)(циклопентил)метанон (**26A**)

Растворяли **1a** (23,0 г, 172,68 ммоль) в дихлорэтано (300 мл) в 500 мл трехгорлой колбе и охлаждали раствор до -10°C в атмосфере азота. Медленно по каплям добавляли раствор трихлорида бора (210 мл, 210 ммоль, 1 моль/л) в дихлорметане и проводили взаимодействие в реакционной системе при -10°C в течение 10 минут после завершения добавления по каплям. Добавляли безводный хлорид алюминия (27,6 г, 207,22 ммоль) и циклопентилцианид (24,7 г, 259,02 ммоль) в атмосфере азота и нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 4–6 часов после завершения добавления. Охлаждали реакционную систему до комнатной температуры, а затем охлаждали до -10°C на бане лед-соль. По каплям добавляли 1 М разбавленную HCl (210 мл), а затем нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 30 минут после завершения добавления по каплям. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, охлаждали реакционную систему до комнатной температуры, добавляли воду (400 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (300 мл $\times$ 3) для экстракции. Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления органического растворителя. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **26A** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (31 г, выход 78,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,66 (d, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 3,78–3,70 (m, 1H), 2,82 (dd, 2H), 2,66 (dd, 2H), 2,05–1,94 (m, 2H), 1,88–1,77 (m, 2H), 1,76–1,65 (m, 2H), 1,63–1,53 (m, 4H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 230,2 [$M+1$].

Стадия 2:

5-(1-циклопентилвинил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**26B**)

Растворяли бромид метилтрифенилфосфония (11,7 г, 32,70 ммоль) в ТГФ (80 мл) в 1 л трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до 0°C на ледяной бане. Добавляли *трет*-бутоксид калия (3,7 г, 32,70 ммоль), поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 1 часа. Через 1 час по каплям добавляли раствор **26A** (5,0 г, 21,80 ммоль) в ТГФ при 0°C, и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 3 часов при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду для гашения реакции и добавляли ЭА (100 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:20) с получением **26B** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (4,2 г, выход 84,73%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 6,64 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,77 (dd, 2H), 2,65 (dd, 2H), 2,02–1,94 (m, 3H), 1,74–1,66 (m, 2H), 1,65–1,54 (m, 2H), 1,55–1,47 (m, 2H), 1,42–1,34 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 228,1 [M+1].

Стадия 3:

(R)-5-(1-циклопентилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**26C**)

Добавляли **26B** (2,1 г, 9,24 ммоль) и дихлорметан (30 мл) в 500 мл автоклав, а затем добавляли катализатор [(*R*)-(-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,11-бинафтил]диацетат рутения (1,5 г, 1,83 ммоль). После завершения добавления плотно закрывали и герметизировали автоклав, продували азотом 3 раза, а затем продували водородом 3 раза. Нагнетали водород до достижения показания 12 атм на манометре автоклава, а затем проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную систему при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50:1) с получением **26C** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (1,0 г, выход 47,17%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 6,78 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,67–2,58 (m, 3H), 2,06–1,92 (m, 3H), 1,85–1,78 (m, 1H), 1,68–1,58 (m, 1H), 1,53–1,38 (m, 4H), 1,29–1,17 (m, 1H), 1,07 (d, 3H), 1,02–0,91 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 230,2 [M+1].

Стадия 4:

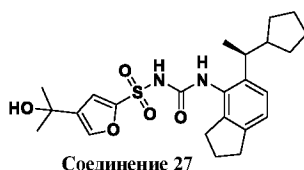
(*R*)-*N*-((5-(1-циклопентилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 26**)

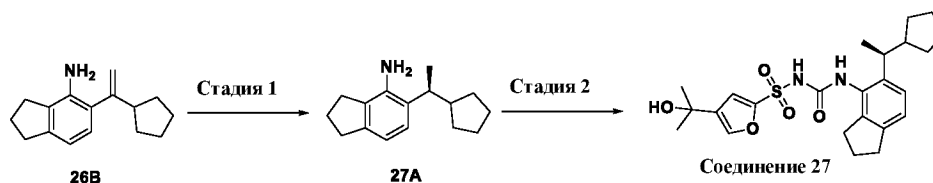
Последовательно добавляли **соединение 26С** (200 мг, 0,872 ммоль), триэтиламин (106,0 мг, 1,05 ммоль) и тетрагидрофуран (30 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (104,0 мг, 0,349 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2е** (179,0 мг, 0,872 ммоль) и метоксид натрия (57,0 мг, 1,05 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 45%) с получением **соединения 26** в виде белого порошкового твердого вещества (150 мг, выход 37,35%, э.и.%.: 79%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 3,854 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,11 (s, 1H), 2,82 (dd, 2H), 2,64–2,52 (m, 3H), 1,98–1,88 (m, 3H), 1,84–1,77 (m, 1H), 1,62–1,55 (m, 1H), 1,52–1,41 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,30–1,10 (m, 3H), 1,04 (d, 3H), 0,85–0,76 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 443,20 [M+1].

Пример 27

(*S*)-*N*-((5-(1-циклопентилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 27**)





Стадия 1:

(*S*)-5-(1-циклопентилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**27A**)

Добавляли **26B** (2,1 г, 9,24 ммоль) и дихлорметан (30 мл) в 500 мл автоклав, а затем добавляли катализатор [(*S*)-(-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,11-бинафтил]диацетат рутения (1,5 г, 1,83 ммоль). После завершения добавления плотно закрывали и герметизировали автоклав, продували азотом 3 раза, а затем продували водородом 3 раза. Нагнетали водород до достижения показания 12 атм на манометре автоклава, а затем проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную систему при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50:1) с получением **соединения 27A** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (1 г, выход 47,17%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,78 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,67–2,58 (m, 3H), 2,06–1,92 (m, 3H), 1,85–1,78 (m, 1H), 1,68–1,58 (m, 1H), 1,53–1,38 (m, 4H), 1,29–1,17 (m, 1H), 1,07 (d, 3H), 1,02–0,91 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 230,2 [M+1].

Стадия 2:

(*R*)-*N*-((*S*)-5-(1-циклопентилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 27**)

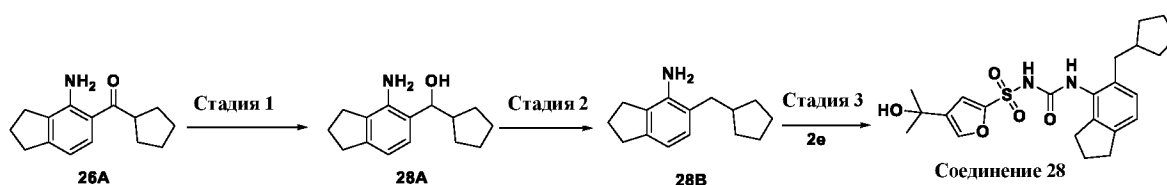
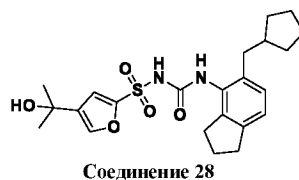
Последовательно добавляли **соединение 27A** (200 мг, 0,872 ммоль), триэтиламин (106,0 мг, 1,05 ммоль) и тетрагидрофуран (30 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (104,0 мг, 0,349 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (179,0 мг, 0,872 ммоль) и метоксид натрия (57,0 мг, 1,05 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу

сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 45%) с получением **соединения 27** в виде белого порошкового твердого вещества (145 мг, выход 36,1%, э.и.%: 77,8%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 5,005 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,12 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,64–2,52 (m, 3H), 1,97–1,87 (m, 3H), 1,65–1,54 (m, 1H), 1,60 (dtd, 1H), 1,53–1,43 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,29–1,10 (m, 3H), 1,05 (d, 3H), 0,86–0,74 (m, 1H). ЖХМС m/z (ИЭР) = 443,20 [M+1].

Пример 28

N-((5-(циклопентилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 28**)



Стадия 1:

(4-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)(циклопентил)метанол (**28A**)

Растворяли **соединение 26A** (5,0 г, 21,80 ммоль) в этаноле (80 мл) в 250 мл трехгорлой колбе и добавляли боргидрид натрия (3,5 г, 92,51 ммоль) на ледяной бане. Проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду для гашения реакции и фильтровали реакционную систему с получением неочищенного

продукта, который суспендировали в смеси этилацетат/петролейный эфир (1:100) с получением **28A** (5 г, выход 99,13%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 214,1 [M-17].

Стадия 2:

5-(циклопентилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**28B**)

Растворяли соединение **28A** (5,0 г, 21,61 ммоль) в ДХМ (60 мл) в 250 мл трехгорлой колбе и добавляли триэтилсилан (12,6 г, 108,36 ммоль) и трифторуксусную кислоту (4,9 г, 49,99 ммоль) на ледяной бане. После завершения добавления перемешивали реакционную систему в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную систему выливали в воду, добавляли насыщенный бикарбонат натрия, доводя pH до нейтрального значения, и добавляли ДХМ (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:петролейный эфир = 1:5) с получением соединения **28B** (3,0 г, 64,46%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 216,1 [M+1].

Стадия 3:

N-((5-(циклопентилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 28**)

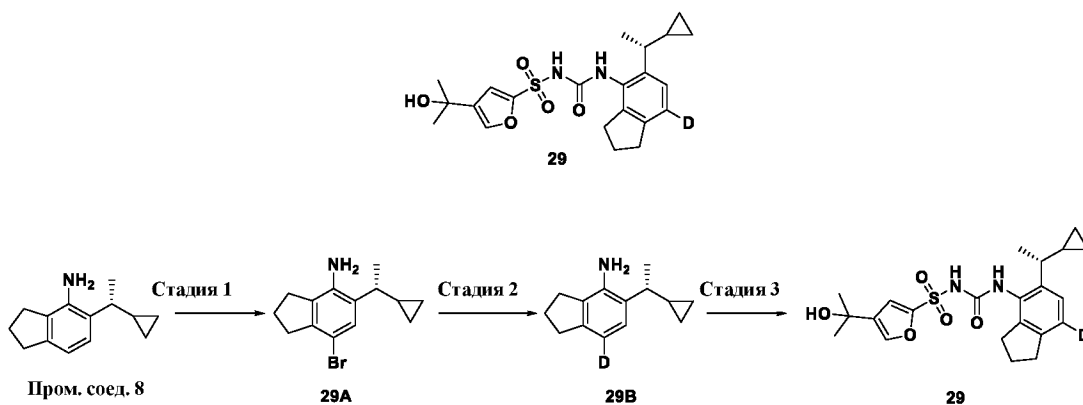
Последовательно добавляли **28B** (500 мг, 2,32 ммоль), триэтиламин (282,0 мг, 2,79 ммоль) и тетрагидрофуран (30 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (276,0 мг, 0,929 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (1,48 г, 2,32 ммоль) и метоксид натрия (151,0 мг, 2,79 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной

хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 45%) с получением **соединения 28** в виде белого порошкового твердого вещества (350 мг, выход 33,76%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,81 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,04 (s, 1H), 2,81 (dd, 2H), 2,60 (dd, 2H), 2,45 (d, 2H), 1,98–1,84 (m, 3H), 1,62–1,50 (m, 4H), 1,47–1,39 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,15–1,04 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 429,1 $[\text{M}+1]$.

Пример 29

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил-7-*d*)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 29**)



Стадия 1:

(*R*)-7-бром-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**29A**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 8** (2,0 г, 9,95 ммоль) и дихлорметан (50 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и медленно добавляли трибромид пиридиния (3,5 г, 10,9 ммоль) на ледяной бане. После завершения реакции нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 1 часа. После завершения реакции в реакционную систему добавляли водный раствор сульфита натрия для гашения реакции и добавляли дихлорметан (50 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 50:1–20:1) с получением соединения **29A** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (2,7 г, выход 97%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,05 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,77–2,72 (m, 4H), 2,24–2,20 (m, 1H), 2,00–1,96 (m, 2H), 1,12 (d, 3H), 0,99–0,97 (m, 1H), 0,50–0,48 (m, 1H), 0,34–0,33 (m, 1H), 0,17–0,16 (m, 1H), 0,09–0,05 (m, 1H); ЖХМС m/z = 281,2 [M+1].

Стадия 2:

(*R*)-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-7-*d*-4-амин (**29B**)

Последовательно добавляли **29A** (1,5 г, 5,4 ммоль), дейтерированный формиат натрия (0,75 г, 10,8 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (247 мг, 0,27 ммоль), три-*трет*-бутилфосфин (109 мг, 0,54 ммоль) и диметилсульфоксид (30 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и нагревали реакционную систему до 80°C и проводили взаимодействие в течение 8 часов. После завершения реакции охлаждали реакционную систему до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением **соединения 29B** в виде бледно-желтого твердого вещества (1 г, выход 85%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 6,92 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,25–2,21 (m, 1H), 1,99–1,92 (m, 2H), 1,13 (d, 3H), 1,10–0,96 (m, 1H), 0,49–0,44 (m, 1H), 0,33–0,28 (m, 1H), 0,15–0,10 (m, 1H), 0,04–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z = 203,2 [M+1].

Стадия 3:

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил-7-*d*)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 29**)

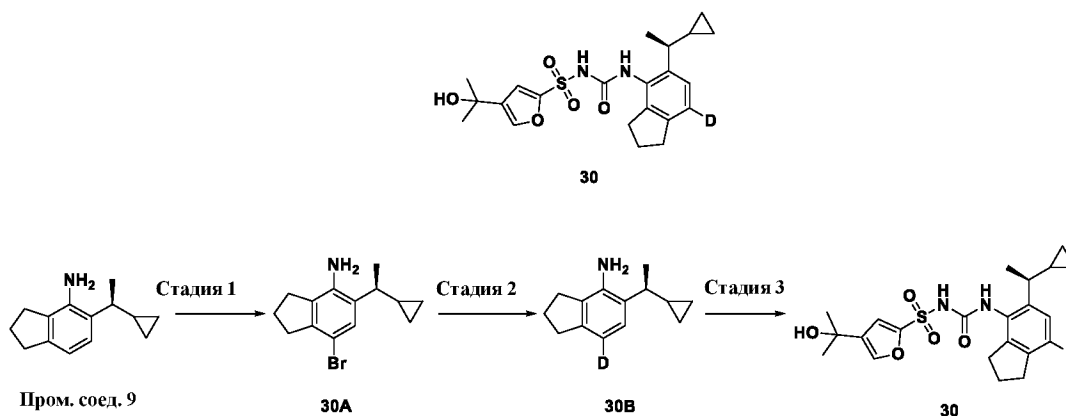
Последовательно добавляли **соединение 29B** (201 мг, 1,0 ммоль), триэтиламин (121 мг, 1,2 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (118,4 мг, 0,4 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (205 мг, 1,0 ммоль) и метоксид натрия (108 мг, 2,0 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при 60°C в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции

и добавляли этилацетат (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением **соединения 29** в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 23,1%, э.и.%: 98,64%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 12,342 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 7,63 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,17–2,14 (m, 1H), 1,97–1,85 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,10 (d, 3H), 0,93 (m, 1H), 0,52–0,43 (m, 1H), 0,27–0,19 (m, 1H), 0,14–0,07 (m, 1H), 0,04–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 434,2 [M+1].

Пример 30

(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил-7-*d*)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 30**)



Стадия 1:

(*S*)-7-бром-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**30А**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 9** (2,0 г, 9,95 ммоль) и дихлорметан (50 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем медленно по каплям добавляли трибромид пиридиния (3,5 г, 10,9 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили

взаимодействие в течение 1 часа после завершения добавления. После завершения реакции добавляли реакционную систему в водный раствор сульфита натрия для гашения реакции и добавляли дихлорметан (50 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 50:1–20:1) с получением **соединения 30А** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (2,7 г, выход 97%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,05 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,77–2,72 (m, 4H), 2,24–2,20 (m, 1H), 2,00–1,96 (m, 2H), 1,12 (d, 3H), 0,99–0,97 (m, 1H), 0,50–0,48 (m, 1H), 0,34–0,33 (m, 1H), 0,17–0,16 (m, 1H), 0,09–0,05 (m, 1H); ЖХМС m/z = 281,2 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-7-*d*-4-амин (**30В**)

Последовательно добавляли **30А** (1,5 г, 5,4 ммоль), дейтерированный формиат натрия (0,75 г, 10,8 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (247 мг, 0,27 ммоль), три-*трет*-бутилфосфин (109 мг, 0,54 ммоль) и диметилсульфоксид (30 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и нагревали реакционную систему до 80°C и проводили взаимодействие в течение 8 часов. После завершения реакции охлаждали реакционную систему до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением **соединения 30В** в виде бледно-желтого твердого вещества (778 мг, выход 71,9%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 6,92 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,25–2,21 (m, 1H), 2,01–1,90 (m, 2H), 1,13 (d, 3H), 1,08–0,93 (m, 1H), 0,49–0,41 (m, 1H), 0,33–0,26 (m, 1H), 0,15–0,10 (m, 1H), 0,05–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z = 203,2 [M+1].

Стадия 3:

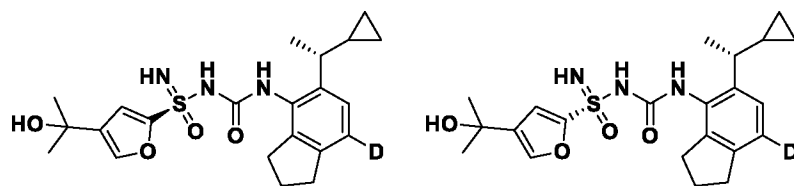
(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил-7-*d*)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 30**)

Последовательно добавляли **соединение 30В** (201 мг, 1,0 ммоль), триэтиламин (121 мг, 1,2 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (118,4 мг, 0,4 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (205 мг, 1,0 ммоль) и метоксид натрия (108 мг, 2,0 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при 60°C в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением **соединения 30** в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 23,1%, э.и.%: 98,92%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 10,332 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,68 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,05 (s, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,99–1,86 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,10 (d, 3H), 0,93 (m, 1H), 0,50–0,41 (m, 1H), 0,25–0,16 (m, 1H), 0,12–0,07 (m, 1H), 0,04–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 434,2 [M+1].

Пример 31

(*R_S*,*R_C*)- и (*S_S*,*R_C*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил-7-*d*)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 31-1 и 31-2**)



Соединения 31-1 и 31-2

Для получения **соединений 31-1 и 31-2** обращались к способу получения **соединений 21-1 и 21-2**. **Соединение 31-1** (57 мг, выход 75%, э.и.%: 97,02%, хиральная ВЭЖХ (OZ);

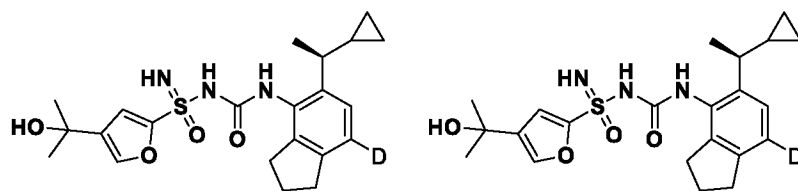
подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 14,234 мин), и **соединение 31-2** (53 мг, выход 75%, э.и.%: 99,54%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 18,033 мин).

Соединение 31-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,25–2,21 (m, 1H), 1,95–1,91 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,96–0,91 (m, 1H), 0,46–0,41 (m, 1H), 0,21–0,16 (m, 1H), 0,11–0,07 (m, 1H), 0,04–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 433,1 [M+1].

Соединение 31-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,25–2,21 (m, 1H), 1,95–1,91 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,96–0,91 (m, 1H), 0,49–0,43 (m, 1H), 0,25–0,21 (m, 1H), 0,14–0,10 (m, 1H), 0,06–0,02 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 433,1 [M+1].

Пример 32

(*R*_S,*S*_C)- и (*S*_S,*S*_C)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил-7-*d*)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 32-1 и 32-2**)



Соединения 32-1 и 32-2

Для получения **соединений 32-1 и 32-2** обращались к способу получения **соединений 21-1 и 21-2**. **Соединение 32-1** (194 мг, выход 71,6%, э.и.%: 99,29%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в

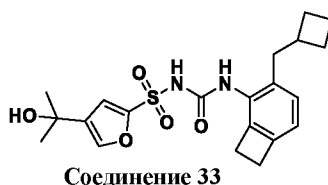
диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 14,980 мин), и **соединение 32-2** (164 мг, выход 71,6%, э.и.‰: 99,20%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 19,398 мин).

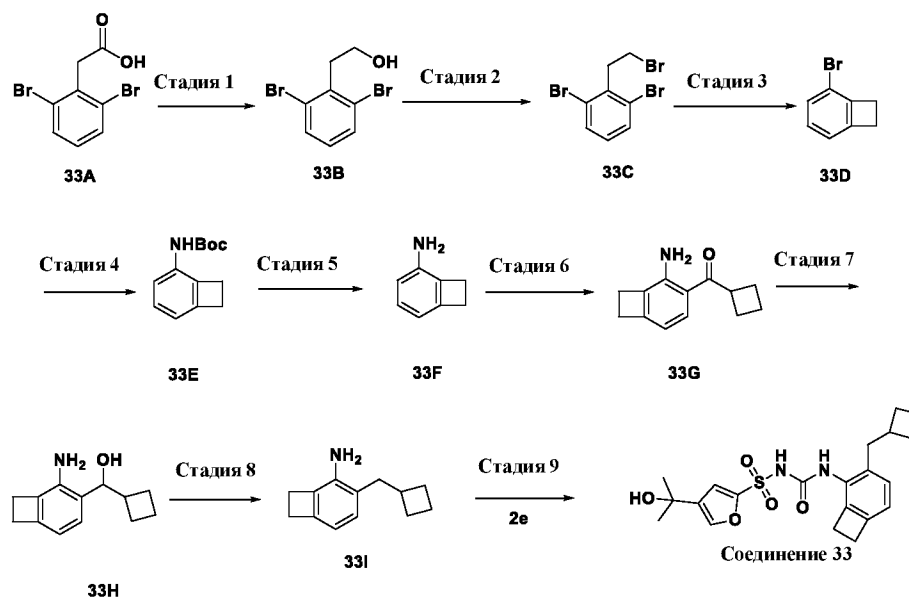
Соединение 32-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,23 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,25–2,21 (m, 1H), 1,95–1,91 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,96–0,91 (m, 1H), 0,46–0,41 (m, 1H), 0,21–0,16 (m, 1H), 0,11–0,07 (m, 1H), 0,04–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 433,1 [M+1].

Соединение 32-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,25 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,25–2,21 (m, 1H), 1,95–1,91 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,96–0,91 (m, 1H), 0,49–0,43 (m, 1H), 0,25–0,21 (m, 1H), 0,14–0,10 (m, 1H), 0,06–0,02 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 433,1 [M+1].

Пример 33

N-((3-(циклобутилметил)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 33**)





Стадия 1:

2-(2,6-дибромфенил)этан-1-ол (**33B**)

Добавляли **33A** (60,0 г, 0,2 моль) и безводный тетрагидрофуран (300 мл) в 1 л трехгорлую колбу и медленно по каплям добавляли раствор борана в тетрагидрофуране (300 мл, 1 М) при 0°C в атмосфере азота. После завершения добавления по каплям нагревали реакционную систему до 80°C и проводили взаимодействие в течение 1 часа. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, охлаждали реакционную систему до комнатной температуры. Добавляли воду (150 мл) и разбавленную хлороводородную кислоту (20 мл, 2 н.) для гашения реакции на ледяной бане. Концентрировали часть реакционного раствора при пониженном давлении, а затем добавляли этилацетат (100 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением **33B** в виде белого твердого вещества (50,0 г, выход 88%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,52 (d, 2H), 6,94 (t, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,33 (t, 2H).

Стадия 2:

1,3-дибром-2-(2-бромэтил)бензол (**33C**)

Последовательно добавляли **33B** (50,0 г, 0,18 моль), *N*-бромсукцинимид (38,0 г, 0,2 моль) и дихлорметан (400 мл) в 1 л круглодонную колбу и перемешивали реакционную систему,

пока она не становилась прозрачной. Затем помещали колбу на ледяную баню и медленно добавляли трифенилфосфин (65 г, 0,2 моль). После завершения добавления проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли *трет*-бутилгидропероксид (8 мл) и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 2 часов для удаления избытка трифенилфосфина. Добавляли насыщенный раствор бисульфита натрия (200 мл) для гашения реакции и добавляли дихлорметан (200 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали до осаждения большого количества твердых веществ. Суспендировали твердые вещества в *n*-гексане и фильтровали в вакууме. Концентрировали фильтрат и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 50:1) с получением **33C** в виде белого твердого вещества (60,0 г, выход 98%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,52 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 3,63–3,43 (m, 4H).

Стадия 3:

2-бромбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен (**33D**)

Последовательно добавляли **33C** (5,0 г, 15 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (150 мл) в 250 мл трехгорлую колбу и медленно по каплям добавляли *n*-бутиллитий (5,5 мл, 2,5 М) при -68°C в атмосфере азота. После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе при -68°C в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью СВЭЖХ, медленно по каплям добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (100 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении с получением **соединения 33D** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (2,5 г, выход 90%).

Стадия 4:

Трет-бутил-бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-илкарбамат (**33E**)

Последовательно добавляли **33D** (2,3 г, 0,013 моль), диоксан (50 мл), *трет*-бутилкарбамат (2,2 г, 0,019 моль), 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил (476 мг, 1 ммоль) и карбонат цезия (8,0 г, 0,025 моль) в 250 мл круглодонную колбу и

добавляли ацетат палладия (132 мг, 6 ммоль) в атмосфере азота. Проводили взаимодействие в реакционной системе при 100°C в течение 2 часов и после завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, охлаждали реакционную систему до комнатной температуры. Добавляли насыщенный бикарбонат натрия (50 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (50 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением **33E** в виде коричневого маслянистого вещества (2,3 г, выход 83%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,27 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,27–3,16 (m, 2H), 3,16–3,06 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Стадия 5:

Бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-амин (**33F**)

Последовательно добавляли **33E** (2,3 г, 10,5 ммоль), дихлорметан (40 мл) и трифторуксусную кислоту (6 мл) в 100 мл круглодонную колбу и проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 7 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (40 мл) для гашения реакции и добавляли дихлорметан (50 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **33F** в виде коричневого маслянистого вещества (1,0 г, выход 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,02 (dd, 1H), 6,51 (dd, 2H), 3,11 (dd, 2H), 3,04 (dd, 2H).

Стадия 6:

(2-аминобицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)(циклобутил)метанон (**33G**)

Последовательно добавляли **33F** (1,0 г, 8,4 ммоль) и дихлорэтан (10 мл) в 100 мл трехгорлую колбу и помещали реакционную систему на баню с ледяной водой после того, как она становилась прозрачной. Медленно по каплям добавляли раствор трихлорида бора в толуоле (10 мл, 1 М) в атмосфере азота и через 10 минут добавляли

безводный трихлорид алюминия (1,3 г, 10 ммоль). Затем медленно по каплям добавляли циклобутилцианид (1,2 мл, 12,6 ммоль). После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе при 90°C в течение 7 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли разбавленный раствор хлороводородной кислоты (10 мл, 2 н.) и нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 30 минут. Отделяли органическую фазу, промывали насыщенным бикарбонатом натрия (20 мл) до слабокислых значений pH и экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **соединения 33G** в виде коричневого маслянистого вещества (800 мг, выход 47%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,05–3,91 (m, 1H), 3,06 (d, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,47–2,35 (m, 2H), 2,29–2,20 (m, 2H), 2,05 (ddd, 1H), 1,87 (ddd, 1H).

Стадия 7:

(2-аминобицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)(циклобутил)метанол (**33H**)

Последовательно добавляли **33G** (800 мг, 4 ммоль), абсолютный метанол (20 мл) и боргидрид натрия (227 мг, 6 ммоль) в 50 мл круглодонную колбу и проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 8 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, медленно по каплям добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением **33H** в виде коричневого маслянистого вещества (600 мг, выход 75%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 186,1 [M-17].

Стадия 8:

3-(циклобутилметил)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-амин (**33I**)

Последовательно добавляли **33H** (600 мг, 3 ммоль), дихлорметан (20 мл), триэтилсилан (1,4 мл, 9 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1,1 мл, 15 ммоль) в 50 мл круглодонную колбу и проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, медленно по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) для гашения реакции и добавляли дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **33I** в виде коричневого маслянистого вещества (150 мг, выход 32%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6,88 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,08 (d, 2H), 3,06–3,01 (m, 2H), 2,69–2,55 (m, 3H), 2,09 (ddd, 2H), 1,88 (ddd, 2H), 1,74 (dt, 2H).

Стадия 9:

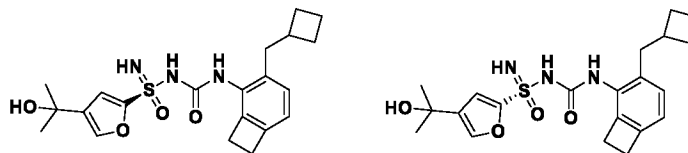
N-((3-(циклобутилметил)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 33**)

Последовательно добавляли **соединение 33I** (170 мг, 0,9 ммоль), триэтиламин (152 мкл, 1,0 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (118 мг, 0,4 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **промежуточное соединение 2e** (143 мг, 0,7 ммоль) и метоксид натрия (97 мг, 1,8 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли дихлорметан (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 33** в виде белого твердого вещества (25 мг, выход 8%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 7,90 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,00 (dd, 2H), 2,93 (d, 2H), 2,57 (d, 2H), 2,47–2,35 (m, 1H), 1,96–1,85 (m, 2H), 1,77 (tt, 2H), 1,70–1,55 (m, 2H), 1,37 (s, 6H); ЖХМС *m/z* (ИЭР) = 401,1 [M-17].

Пример 34

R_S- и *S_S*-*N*-((3-(циклобутилметил)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 34-1 и 34-2**)



Соединения 34-1 и 34-2

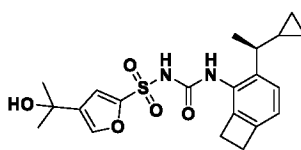
Для получения **соединений 34-1 и 34-2** обращались к способу получения **соединений 21-1 и 21-2**. **Соединение 34-1** (40 мг, э.и. %: 99,88%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 10,722 мин), и **соединение 34-2** (33 мг, э.и. %: 99,16%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 12,380 мин).

Соединение 34-1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,28 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,10 (s, 1H), 2,95 (t, 4H), 2,63 (dd, 2H), 2,49–2,41 (m, 1H), 1,94–1,87 (m, 2H), 1,83–1,72 (m, 2H), 1,63 (dt, 2H), 1,39 (s, 6H); ЖХМС m/z = 418,2 [M+1].

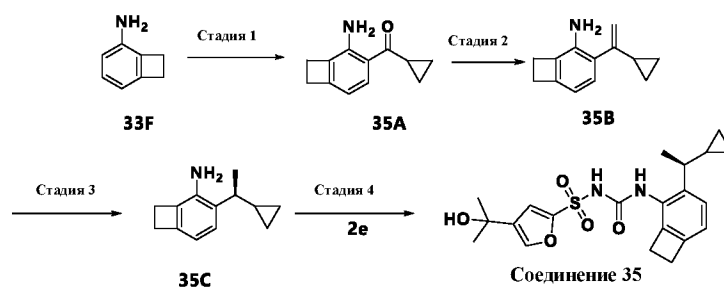
Соединение 34-2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,27 (s, 1H), 7,78–7,62 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,10 (s, 1H), 2,95 (s, 4H), 2,63 (dd, 2H), 2,45 (dd, 1H), 1,99–1,86 (m, 2H), 1,77 (tt, 2H), 1,69–1,56 (m, 2H), 1,39 (s, 6H); ЖХМС m/z = 418,2 [M+1].

Пример 35

(*S*)-*N*-((3-(1-циклопропилэтил)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 35**)



Соединение 35



Стадия 1:

(2-аминобицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)(циклопропил)метанон (**35A**)

Последовательно добавляли **33F** (100 мг, 0,84 ммоль) и дихлорэтан (5 мл) в 25 мл трехгорлую колбу и помещали реакционную систему на баню с ледяной водой после того, как она становилась прозрачной. Медленно по каплям добавляли раствор трихлорида бора в толуоле (900 мкл, 1 М) в атмосфере азота и через 10 минут добавляли безводный трихлорид алюминия (123 мг, 0,9 ммоль). Затем медленно по каплям добавляли циклобутилцианид (74 мкл, 1 ммоль). После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе при 90°C в течение 3 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли разбавленный раствор хлороводородной кислоты (1 мл, 2 н.) и воду (5 мл) и нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 30 минут. Отделяли органическую фазу, промывали насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл) до слабокислых значений pH и экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **соединения 35A** в виде коричневого маслянистого вещества (60 мг, выход 38%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,91 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,12–3,05 (m, 2H), 3,04–2,95 (m, 2H), 2,67–2,54 (m, 1H), 1,19–1,10 (m, 2H), 1,00–0,87 (m, 2H).

Стадия 2:

3-(1-циклопропилвинил)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-амин (**35B**)

Последовательно добавляли бромид метилтрифенилфосфония (8 г, 22 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (40 мл) в 25 мл трехгорлую колбу и помещали реакционную систему на ледяную баню после того, как она становилась прозрачной. Добавляли *трет-*

бутоксид калия (2,5 г, 22 ммоль) в атмосфере азота и через 40 минут добавляли раствор **35A** (1,4 г, 7,5 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Через 10 минут проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **35B** в виде коричневого маслянистого вещества (1,2 г, выход 85%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6,87 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 3,09 (dd, 2H), 3,03 (dd, 2H), 1,63 (tt, 1H), 0,77–0,67 (m, 2H), 0,54–0,44 (m, 2H).

Стадия 3:

(*S*)-3-(1-циклопропилэтил)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-амин (**35C**)

Добавляли **35B** (500 мг, 2,7 ммоль) и дихлорметан (50 мл) в 500 мл автоклав, а затем добавляли катализатор [(*S*)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,11-бинафтил]диацетат рутения (113 мг, 0,14 ммоль). После завершения добавления плотно закрывали и герметизировали автоклав и продували водородом 3 раза. Нагнетали водород до достижения показания 12 атм на манометре автоклава, а затем проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 5 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную систему при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **35C** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (360 мг, выход 72%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 7,04 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,00 (s, 4H), 2,31–2,14 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 1,09–0,94 (m, 1H), 0,62–0,46 (m, 1H), 0,36 (dt, 1H), 0,15 (dt, 1H), 0,06 (dt, 1H).

Стадия 4:

(*S*)-*N*-((3-(1-циклопропилэтил)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 35**)

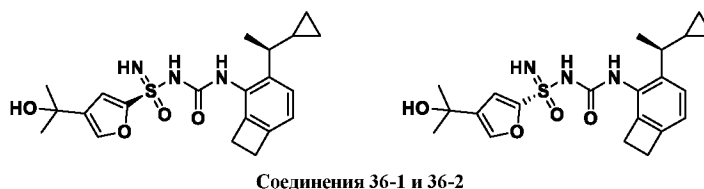
Последовательно добавляли **35C** (100 мг, 0,5 ммоль), тетрагидрофуран (10 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (165 мкл, 1,0 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтилхлорформиат (103 мкл, 0,75 ммоль) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и проводили

взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (20 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Растворяли остаток в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли **промежуточное соединение 2e** (82 мг, 0,4 ммоль) и гидрид натрия (24 мг, 0,6 ммоль). Проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 35** в виде желтого твердого вещества (56 мг, выход 26,7%, СВЭЖХ: 95,6%, э.и. %: 98,12%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 10,052 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,79 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,05–2,85 (m, 4H), 2,25 (dd, 1H), 1,36 (s, 6H), 1,14 (d, 3H), 0,96 (tt, 1H), 0,47 (dq, 1H), 0,26 (tq, 1H), 0,10 (dt, 1H), 0,04–0,05 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 419,1 [M+1].

Пример 36

(*R*_S,*S*_C)- и (*S*_S,*S*_C)-*N*-((3-(1-циклопропилэтил)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 36-1 и 36-2**)



Для синтеза **соединений 36-1 и 36-2** обращались к способу получения **соединений 21-1 и 21-2**. **Соединение 36-1** (80 мг, э.и. %: 98,94%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход:

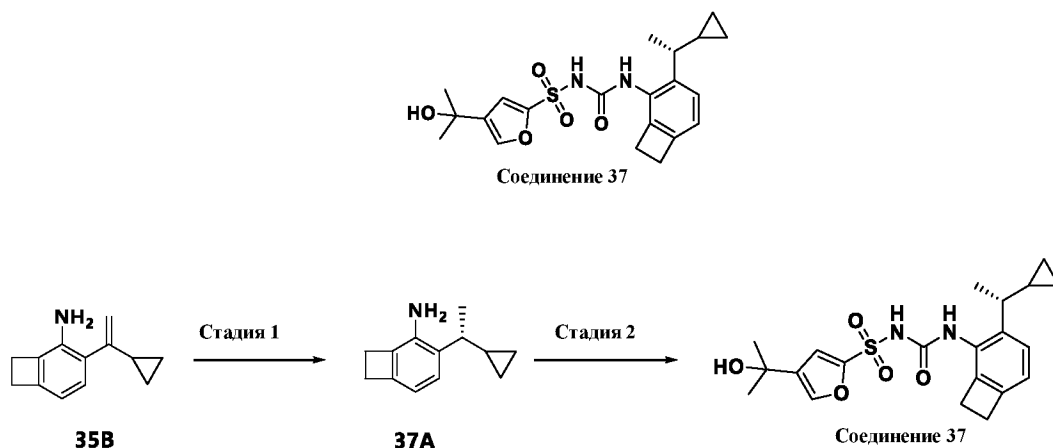
1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 5,836 мин), и **соединение 36-2** (100 мг, э.и.%: 98,74%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 8,054 мин).

Соединение 36-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,24 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,96 (s, 4H), 2,33 (dd, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,10 (d, 3H), 0,95 (tt, 1H), 0,47 (dt, 1H), 0,24 (dt, 1H), 0,13 (dd, 1H), 0,05 (dt, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 418,1 [M+1].

Соединение 36-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,24 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,96 (d, 4H), 2,35 (dd, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,13 (d, 3H), 0,92 (tt, 1H), 0,45 (tq, 1H), 0,21 (tq, 1H), 0,10 (dq, 1H), 0,02 (dd, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 418,1 [M+1].

Пример 37

(*R*)-*N*-((3-(1-циклопропилэтил)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 37**)



Стадия 1:

(*R*)-3-(1-циклопропилэтил)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-амин (**37A**)

Добавляли **35B** (500 мг, 2,7 ммоль) и дихлорметан (50 мл) в 500 мл автоклав, а затем добавляли катализатор [(*S*)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,11-бинафтил]диацетат рутения (113 мг, 0,14 ммоль). После завершения добавления плотно закрывали и герметизировали автоклав и продували водородом 3 раза. Нагнетали водород до достижения показания 14 атм на манометре автоклава, а затем проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 5 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную систему при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **37A** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (470 мг, выход 94%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 6,95 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 2,88 (s, 4H), 2,2 (m, 1H), 1,23 (d, 3H), 0,97 (m, 1H), 0,46 (m, 1H), 0,29 (dt, 1H), 0,12 (dt, 1H), 0,01 (dt, 1H).

Стадия 2:

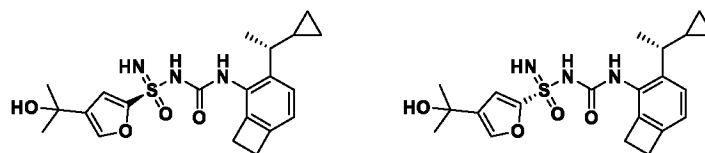
(*R*)-*N*-((3-(1-циклопропилэтил)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 37**)

Последовательно добавляли **соединение 37A** (100 мг, 0,5 ммоль), тетрагидрофуран (10 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (165 мкл, 1,0 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтилхлорформиат (103 мкл, 0,75 ммоль) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (20 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Растворяли остаток в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли **соединение 2e** (82 мг, 0,4 ммоль) и гидрид натрия (24 мг, 0,6 ммоль). Проводили взаимодействие в смеси при 40°C в течение 3 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 37** в виде беловатого твердого вещества (50 мг, выход 22,4%, СВЭЖХ: 94,71%, э.и. %: 94,1%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в

детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 10,861 мин). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,79 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,05–2,85 (m, 4H), 2,25 (dd, 1H), 1,36 (s, 6H), 1,14 (d, 3H), 0,96 (tt, 1H), 0,47 (dq, 1H), 0,26 (tq, 1H), 0,10 (dt, 1H), 0,04–0,05 (m, 1H); ЖХМС m/z = 419,1 [M+1].

Пример 38

*R*s- и *S*s-*N*-((3-((*R*)-1-циклопропилэтил)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 38-1 и 38-2**)



Соединения 38-1 и 38-2

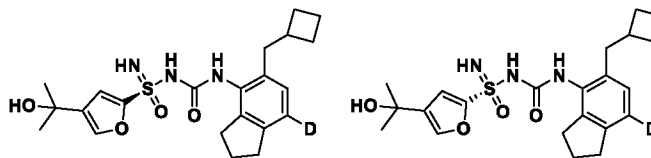
Для синтеза **соединений 38-1 и 38-2** обращались к способу получения **соединений 21-1 и 21-2**. **Соединение 38-1** (105 мг, э.и.%: 99,67%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 3,900 мин), и **соединение 38-2** (120 мг, э.и.%: 99,81%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 4,272 мин).

Соединение 38-1: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,24 (s, 1H), 7,79–7,63 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,96 (s, 4H), 2,42–2,25 (m, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,10 (d, 3H), 0,95 (tt, 1H), 0,56–0,43 (m, 1H), 0,24 (tt, 1H), 0,13 (dq, 1H), 0,05 (dt, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 418,1 [M+1].

Соединение 38-2: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8,24 (s, 1H), 7,74–7,62 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,96 (d, 4H), 2,42–2,30 (m, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,13 (d, 3H), 0,98–0,85 (m, 1H), 0,51–0,39 (m, 1H), 0,28–0,16 (m, 1H), 0,11 (dd, 1H), 0,05–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 418,1 [M+1].

Пример 39

R_S- и *S_S*-*N*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил-7-*d*)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидаид (**соединения 39-1 и 39-2**)



Соединения 39-1 и 39-2

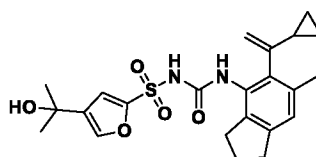
Для получения **соединений 39-1 и 39-2** обращались к способу получения **соединений 31-1 и 31-2**. **Соединение 39-1** (70 мг, э.и. %: 99%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 35,556 мин), и **соединение 39-2** (70 мг, э.и. %: 99%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 39,131 мин).

Соединение 39-1: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,48 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,69–2,61 (m, 2H), 2,49 (dq, 1H), 2,02 (dp, 4H), 1,87–1,75 (m, 2H), 1,75–1,62 (m, 2H), 1,52 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 433,2 [M+1].

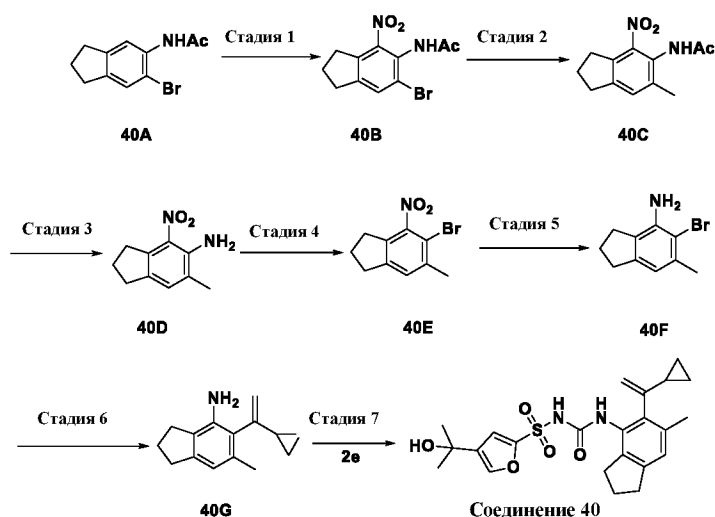
Соединение 39-2: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,45 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,67 (d, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,63 (d, 2H), 2,57–2,42 (m, 1H), 2,01 (tt, 4H), 1,92–1,73 (m, 2H), 1,68 (dt, 2H), 1,49 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 433,2 [M+1].

Пример 40

N-((5-(1-циклопропилвинил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 40**)



Соединение 40



Стадия 1:

N-(6-бром-4-нитро-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)ацетамид (**40B**)

Последовательно добавляли **соединение 40A** (50 г, 198 ммоль) и уксусную кислоту (130 мл) в 3 л круглодонную колбу и медленно добавляли смесь уксусная кислота:концентрированная серная кислота (1:1, 260 мл) и смесь концентрированная серная кислота:концентрированная азотная кислота (1:1, 260 мл) при механическом перемешивании на ледяной бане. После завершения реакции в реакционную систему добавляли водный раствор гидроксида натрия, доводя pH до нейтрального значения. Затем фильтровали реакционную систему и промывали твердое вещество водой (200 мл × 3) с получением неочищенного продукта **40B** в виде белого твердого вещества (50 г, выход 85,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 9,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 2,99–2,93 (m, 4H), 2,09–2,05 (m, 2H), 2,00 (s, 3H); ЖХМС m/z = 301,2 [$M+1$].

Стадия 2:

N-(6-метил-4-нитро-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)ацетамид (**соединение 40C**)

Последовательно добавляли **соединение 40B** (30 г, 106 ммоль) и метилборат (9 г, 150 ммоль) в 1 л круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли карбонат калия (34,7 г, 252 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную систему в течение 15 минут и добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (5 г, 8,5 ммоль). Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации (100°C). После завершения реакции добавляли разбавленную хлороводородную кислоту,

доводя pH реакционной системы до нейтрального значения, а затем фильтровали реакционную систему и очищали путем суспендирования (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением неочищенного продукта **соединения 40C** в виде черного порошка (19,7 г, выход 82,2%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ=9,66 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,93–2,91 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,09–2,05 (m, 2H), 2,00 (s, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 235,1 [M+1].

Стадия 3:

6-метил-4-нитро-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-амин (**соединение 40D**)

Последовательно добавляли **соединение 40C** (20 г, 85,6 ммоль), этанол (90 мл) и хлороводородную кислоту (270 мл) в 500 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации (100°C) после завершения добавления. После завершения реакции в реакционную систему добавляли водный раствор гидроксида натрия для гашения реакции и фильтровали реакционную систему. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением **соединения 40D** в виде красного порошка (14 г, выход 83%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,20 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 3,17-3,13 (t, 2H), 2,77-2,73 (t, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,98-1,93 (m, 2H); ЖХМС m/z = 193,1 [M+1].

Стадия 4:

5-бром-6-метил-4-нитро-2,3-дигидро-1*H*-инден (**соединение 40E**)

Последовательно добавляли **соединение 40D** (14 г, 73 ммоль), ацетонитрил (525 мл), *трет*-бутилнитрит (15 г, 146 ммоль) и бромид меди (I) (20,9 г, 146 ммоль) в 500 мл круглодонную колбу в атмосфере азота на бане лед-соль и через 30 мин после завершения добавления проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции в реакционную систему добавляли разбавленную хлороводородную кислоту, доводя pH до нейтрального значения, и добавляли этилацетат (200 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью

колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 100:1) с получением **соединения 40Е** в виде бледно-желтого твердого вещества (6,3 г, выход 34%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,48 (s, 1H), 3,06–2,87 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,12–2,05 (m, 2H).

Стадия 5:

5-бром-6-метил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин (**соединение 40F**)

Последовательно добавляли **соединение 40Е** (6,3 г, 24,7 ммоль), водный раствор этанола (4:1, 100 мл) и насыщенный раствор хлорида аммония (25 мл) в 250 мл круглодонную колбу и медленно добавляли порошок восстановленного железа (4,2 г, 74,1 ммоль). Проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 4 часов и после завершения реакции фильтровали реакционную систему и экстрагировали этилацетатом (200 мл $\times$ 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении с получением **соединения 40F** в виде бледно-красного маслянистого вещества (4,0 г, выход 72,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 6,46 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,74–2,65 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,99–1,96 (m, 2H); ЖХМС m/z = 226,0, 228,0 [M+1].

Стадия 6:

5-(1-циклопропилвинил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-инден-4-амин (**соединение 40G**)

Последовательно добавляли **соединение 40F** (4,0 г, 17,8 ммоль), 2-(1-циклопропилвинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (6,9 г, 35,6 ммоль), карбонат цезия (11,6 г, 35,6 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (1,4 г, 1,78 ммоль) и смешанный растворитель 1,4-диоксан/вода (30 мл:20 мл) в 250 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и проводили взаимодействие в реакционной системе при 100°C в течение 12 часов. После завершения реакции охлаждали реакционную систему до комнатной температуры. Добавляли воду для гашения реакции и добавляли этилацетат (200 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Обрабатывали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 60:1) и очищали путем препаративной жидкостной

хроматографии среднего давления с получением соединения **40G** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (2,2 г, выход 58,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 6,58 (s, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 2,88–2,84 (t, 2H), 2,74–2,70 (t, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12–2,05 (m, 2H), 1,67–1,63 (m, 1H), 0,70–0,64 (m, 2H), 0,41–0,32 (m, 2H); ЖХМС m/z = 214,1 $[\text{M}+1]$.

Стадия 7:

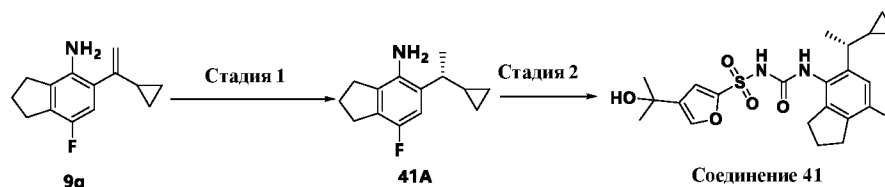
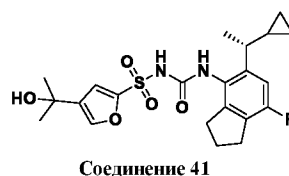
N-((5-(1-циклопропилвинил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 40**)

Последовательно добавляли **соединение 40G** (200 мг, 0,94 ммоль), тетрагидрофуран (10 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (310 мкл, 1,9 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтилхлорформиат (260 мкл, 1,9 ммоль) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (20 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Растворяли остаток в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли **соединение 2e** (164 мг, 0,8 ммоль) и гидрид натрия (60 мг, 1,5 ммоль). Проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 40** в виде желтого твердого вещества (150 мг, выход 36%, СВЭЖХ: 96%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,14 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,34 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 2,88 (q, 2H), 2,70 (dt, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,09–2,01 (m, 1H), 1,99–1,90 (m, 1H), 1,64–1,58 (m, 1H), 1,54 (s, 6H), 0,72–0,56 (m, 2H), 0,26 (dd, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 445,1 $[\text{M}+1]$.

Пример 41

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 41**)



Стадия 1:

(*R*)-5-(1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**соединение 41A**)

Для синтеза **соединения 41A** обращались к патенту Китая CN108017559. Добавляли **9G** (1,0 г, 4,60 ммоль) и дихлорметан (20 мл) в 500 мл автоклав, а затем добавляли катализатор [(*R*)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,11-бинафтил]диацетат рутения (194 мг, 0,23 ммоль). После завершения добавления плотно закрывали и герметизировали автоклав и продували водородом 3 раза. Нагнетали водород до достижения показания 12 атм на манометре автоклава, а затем проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную систему при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 30:1) с получением **соединения 41A** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (798 мг, выход 79,8%, э.и. %: 97,50%, хиральная ВЭЖХ (2 мл_10 В4_С2); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; подвижная фаза (%): 15; давление в колонке: 2000 psi (13,8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 2,050 мин).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 220,1 [M+1].

Стадия 2:

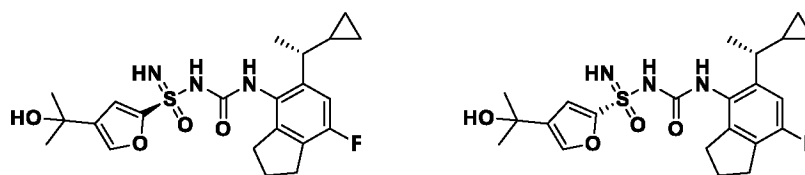
(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 41**)

Последовательно добавляли **соединение 41А** (150 мг, 0,685 ммоль), триэтиламин (84 мг, 0,822 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (82 мг, 0,274 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2е** (140 мг, 0,685 ммоль) и метоксид натрия (74 мг, 1,37 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 41** в виде желтого твердого вещества (140 мг, выход 45,4%, э.и. %: 96,06%, хиральная ВЭЖХ (OZ2); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; подвижная фаза (%): 15; давление в колонке: 2000 psi (13,8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 16,260 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,71 (ушир., 1H), 7,55 (s, 1H), 6,89 (ушир., 1H), 6,86 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,06–2,05 (m, 1H), 1,96–1,84 (m, 2H), 1,28 (d, 6H), 1,00 (d, 3H), 0,95–0,80 (m, 1H), 0,40–0,33 (m, 1H), 0,16–0,11 (m, 1H), 0,06–0,02 (m, 1H), 0,01–0,11 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР δ = 120,22; ЖХМС m/z = 451,2 [M+1].

Пример 42

(*R*)- и (*S*)-*N*-((5-((*R*)-1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 42-1 и 42-2**)



Соединения 42-1 и 42-2

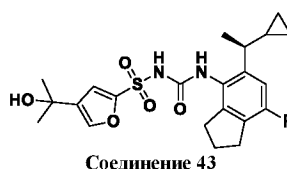
Для синтеза соединений **42-1** и **42-2** обращались к способу получения соединений **21-1** и **21-2**. Соединение **42-1** (118 мг, выход 47,9%, э.и. %: 97,0%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 12,006 мин), и соединение **42-2** (113 мг, выход 45,9%, э.и. %: 95,56%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 12,910 мин).

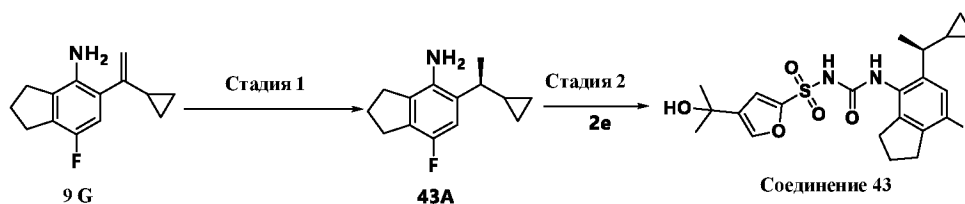
Соединение 42-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,23 (ушир., 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (ушир., 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,96 (ушир., 1H), 5,09 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,71–2,62 (m, 2H), 2,33–2,19 (m, 1H), 1,94–1,91 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,09 (d, 3H), 0,98–0,91 (m, 1H), 0,48–0,45 (m, 1H), 0,23–0,20 (m, 1H), 0,13–0,10 (m, 1H), 0,06–0,0 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 450,1 [M+1].

Соединение 42-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,24 (ушир., 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (ушир., 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,96 (ушир., 1H), 5,09 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,73–2,61 (m, 2H), 2,29–2,18 (m, 1H), 1,94–1,91 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,09 (d, 3H), 0,96–0,94 (m, 1H), 0,48–0,45 (m, 1H), 0,23–0,20 (m, 1H), 0,13–0,10 (m, 1H), 0,06–0,05 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 450,1 [M+1].

Пример 43

(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 43**)





Стадия 1:

(R)-5-(1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**соединение 43A**)

Для синтеза **соединения 43A** обращались к патенту Китая CN108017559. Добавляли **9G** (1,3 г, 5,99 ммоль) и дихлорметан (40 мл) в 500 мл автоклав, а затем добавляли катализатор [(*S*)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,11-бинафтил]диацетат рутения (253 мг, 0,299 ммоль). После завершения добавления плотно закрывали и герметизировали автоклав и продували водородом 3 раза. Нагнетали водород до достижения показания 12 атм на манометре автоклава, а затем проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную систему при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 30:1) с получением **соединения 43A** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (1,2 г, выход 91,4%, э.и.%: 98,76%, хиральная ВЭЖХ (2 мл_10 В4_С2); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; подвижная фаза (%): 15; давление в колонке: 2000 psi (13,8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 2,325 мин).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 220,1 [M+1].

Стадия 2:

(S)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 43**)

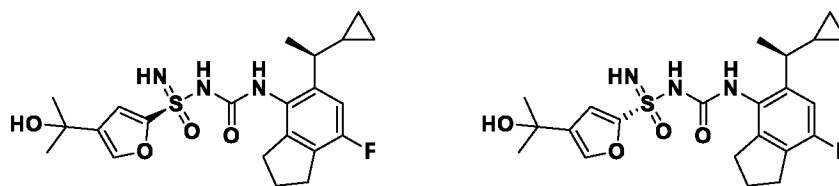
Растворяли **соединение 43A** (100 мг, 0,46 ммоль), триэтиламин (62,5 мг, 0,55 ммоль) в ТГФ (10 мл) в 100 мл круглодонной колбе в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (50,1 мг, 0,18 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации при 80°C, проводили взаимодействие в течение 1 часа, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли

промежуточное соединение 2e (94,0 мг, 0,46 ммоль) и метоксид натрия (49,8 мг, 0,91 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при 80°C в течение 1 часа. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду для гашения реакции и добавляли ЭА (40 мл × 3) для экстракции. Промывали органическую фазу насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления органического растворителя. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 43** в виде белого твердого вещества (34 мг, чистота 97,59%, выход 16,7%, э.и.%: 99,40%, хиральная ВЭЖХ (2 мл_10 В4_С2); подвижная фаза: метанол/*n*-гексан = 10:90; температура колонки: 35°C; подвижная фаза (%): 15; давление в колонке: 2000 psi (13,8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 14,133 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ = 8,51 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,34–2,23 (m, 1H), 1,96 (dd, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,09 (d, 3H), 0,99–0,85 (m, 1H), 0,44–0,38 (m, 1H), 0,31–0,16 (m, 1H), 0,09–0,00 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО): δ = 121,99; ЖХМС m/z (ИЭР) = 451,2 [M+1].

Пример 44

(*R*)- и (*S*)-*N*-((5-((*S*)-1-циклопропилэтил)-7-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 44-1 и 44-2**)



Соединения 44-1 и 44-2

Для синтеза **соединений 44-1 и 44-2** обращались к способу получения **соединений 21-1 и 21-2**. **Соединение 44-1** (71 мг, выход 44,9%, э.и.%: 99,80%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 18,855 мин), и **соединение 44-2** (63 мг, выход

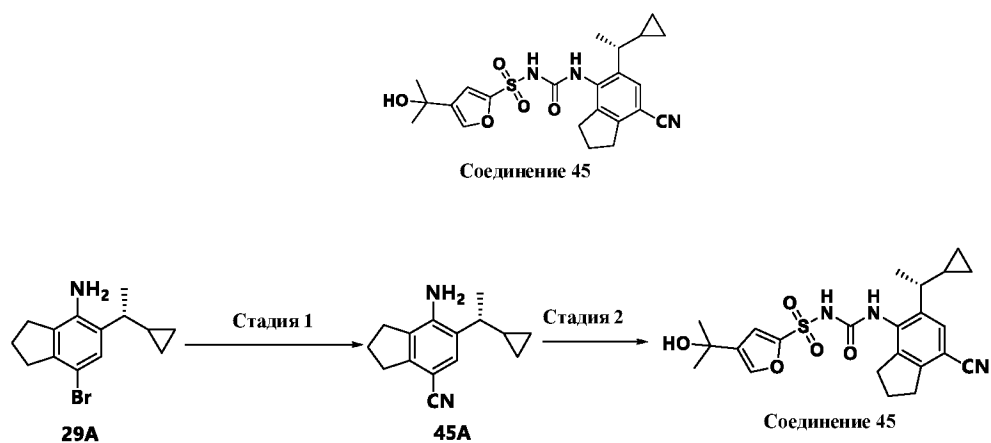
39,6%, э.и.‰: 99,07%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 14,178 мин).

Соединение 44-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,24 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,08 (s, 1H), 2,85 (t, 2H), 2,7–2,62 (m, 2H), 2,28–2,15 (m, 1H), 2,05–1,89 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,10 (d, 3H), 0,99–0,89 (m, 1H), 0,46 (dd, 1H), 0,26–0,15 (m, 1H), 0,15–0,06 (m, 1H), 0,05–0,00 (m, 1H); ^{19}F ЯМР δ -121,99 (s); ЖХМС m/z = 450,2 [M+1].

Соединение 44-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,24 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,08 (s, 1H), 2,85 (t, 2H), 2,78–2,62 (m, 2H), 2,28–2,15 (m, 1H), 2,05–1,89 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,10 (d, 3H), 0,95 (dd, 1H), 0,50–0,40 (m, 1H), 0,26–0,15 (m, 1H), 0,09–0,06 (m, 1H), 0,05–0,00 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ 121,99 (s); ЖХМС m/z = 450,2.

Пример 45

(*R*)-*N*-((7-циано-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 45**)



Стадия 1:

(*R*)-7-амино-6-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрил
(**соединение 45A**)

Последовательно добавляли **соединение 29A** (803 мг, 2,88 ммоль), ферроцианид калия (486,3 мг, 1,15 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (166 мг, 0,144 ммоль), 1,8-диазабициклоундец-7-ен (110 мг, 0,72 ммоль) и смешанный растворитель *трет*-бутанол/вода (10/10 мл) в 100 мл трехгорлую колбу в атмосфере азота и нагревали реакционную систему до 85°C, проводили взаимодействие в течение 5 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры после завершения реакции. Добавляли воду для гашения реакции и добавляли этилацетат (50 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления органического растворителя. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии с получением **45A** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (429 мг, выход 66,0%, э.и.%: 97,62%, хиральная ВЭЖХ (CHIRALPAK AY-3 (4,6×100 мм); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; подвижная фаза (%): 15; давление в колонке: 2000 psi (13,8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм): RT = 10,082 мин).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 227,1 [M+1].

Стадия 2:

(*R*)-*N*-((7-циано-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 45**)

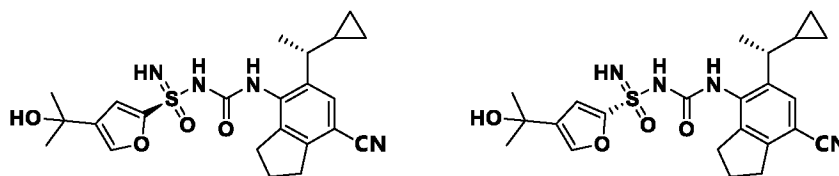
Последовательно добавляли **соединение 45A** (100 мг, 0,44 ммоль), триэтиламин (60,5 мг, 0,53 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (52,4 мг, 0,18 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (90,7 мг, 0,44 ммоль) и метоксид натрия (47,8 мг, 0,88 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 45** в виде желтого твердого вещества (32,1 мг, выход 15,8%, э.и.%: 98,73%, хиральная ВЭЖХ (CHIRALPAK AY-3

(4,6×100 мм); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; подвижная фаза (%): 15; давление в колонке: 2000 psi (13,8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм): RT = 9,662 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,83 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,35 (dd, 1H), 2,06–1,90 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,12 (d, 3H), 1,04–0,89 (m, 1H), 0,57–0,38 (m, 1H), 0,31–0,20 (m, 1H), 0,12 (m, 1H), 0,08–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 458,2 [M+1].

Пример 46

(*R*_S,*R*_C)- и (*S*_S,*R*_C)-*N*-((7-циано-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 46-1 и 46-2**)



Соединения 46-1 и 46-2

Для синтеза соединений **46-1 и 46-2** обращались к способу получения **соединений 21-1 и 21-2**; **соединение 46-1** (30 мг, выход 38,5%, э.и. %: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 36,665 мин), и **соединение 46-2** (32 мг, выход 41,0%, э.и. %: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 29,353 мин).

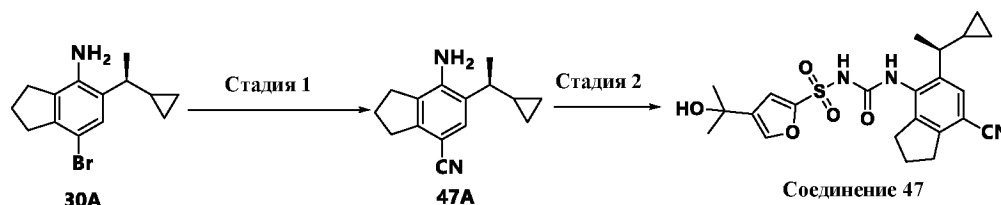
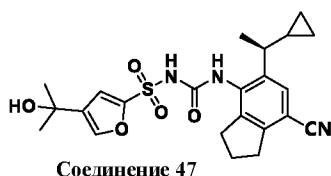
Соединение 46-1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,61 (s, 1H), 7,68 (d, 3H), 7,59 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 2,98 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,29 (dq, 1H), 2,09–1,93 (m, 2H), 1,36 (s,

6H), 1,14-1,05 (d, 3H), 1,04–0,92 (m, 1H), 0,53-0,46 (m, 1H), 0,30-0,25 (m, 1H), 0,17-0,12 (m, 1H), 0,06-0,02 (m, 1H); ЖХМС $m/z = 457,2$ $[M+1]$.

Соединение 46-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 8,61$ (s, 1H), 7,68 (d, 3H), 7,59 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,98 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,29 (dq, 1H), 2,07–1,91 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,16-1,08 (d, 3H), 1,05–0,94 (m, 1H), 0,55-0,47 (m, 1H), 0,29-0,21 (m, 1H), 0,15-0,10 (m, 1H), 0,06-0,01 (m, 1H); ЖХМС $m/z = 457,2$ $[M+1]$.

Пример 47

(*S*)-*N*-((7-циано-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 47**)



Стадия 1:

(*S*)-7-амино-6-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбонитрил (**соединение 47A**)

Последовательно добавляли **соединение 30A** (1,43 г, 5,12 ммоль), ферроцианид калия (866 мг, 2,05 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (297 мг, 0,256 ммоль), 1,8-диазабициклоундец-7-ен (196 мг, 1,28 ммоль) и смешанный растворитель *трет*-бутанол/вода (10/10 мл) в 100 мл трехгорлую колбу в атмосфере азота и нагревали реакционную систему до 85°C, проводили взаимодействие в течение 5 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры после завершения реакции. Добавляли воду для гашения реакции и добавляли этилацетат (50 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления органического растворителя. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии с получением **47A** в виде бледно-желтого маслянистого

вещества (910 мг, выход 78,4%, э.и.%: 98,06%, хиральная ВЭЖХ (CHIRALPAK AY-3 (4,6×100 мм); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; подвижная фаза (%): 15; давление в колонке: 2000 psi (13,8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм): RT = 9,513 мин).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 227,1 [M+1].

Стадия 2:

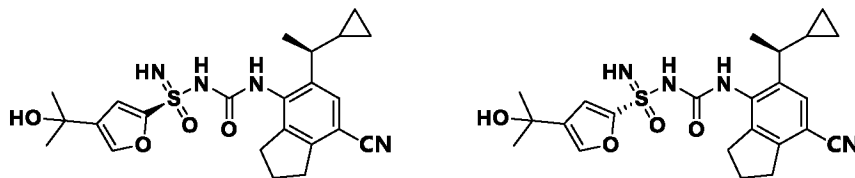
(*S*)-*N*-((7-циано-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 47**)

Последовательно добавляли **соединение 47A** (100 мг, 0,44 ммоль), триэтиламин (60,5 мг, 0,53 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (52,4 мг, 0,18 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (90,7 мг, 0,44 ммоль) и метоксид натрия (47,8 мг, 0,88 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 47** в виде желтого твердого вещества (90 мг, выход 40,9%, э.и.%: 99,30%, хиральная ВЭЖХ (CHIRALPAK AY-3 (4,6×100 мм); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; подвижная фаза (%): 15; давление в колонке: 2000 psi (13,8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм): RT = 9,150 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,72 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,25 (1H, d, *J* 0,8), 6,47 (1H, d, *J* 0,8), 4,79 (1H, s), 2,83 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,25 (dd, 1H), 1,87 (dd, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,00 (d, 3H), 0,92–0,80 (m, 1H), 0,40–0,30 (m, 1H), 0,16–0,08 (m, 1H), 0,07–0,04 (m, 1H), 0,03–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 458,2 [M+1].

Пример 48

(*R_S*,*S_C*)- и (*S_S*,*S_C*)-*N*-((7-циано-5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 48-1 и 48-2**)



Соединения 48-1 и 48-2

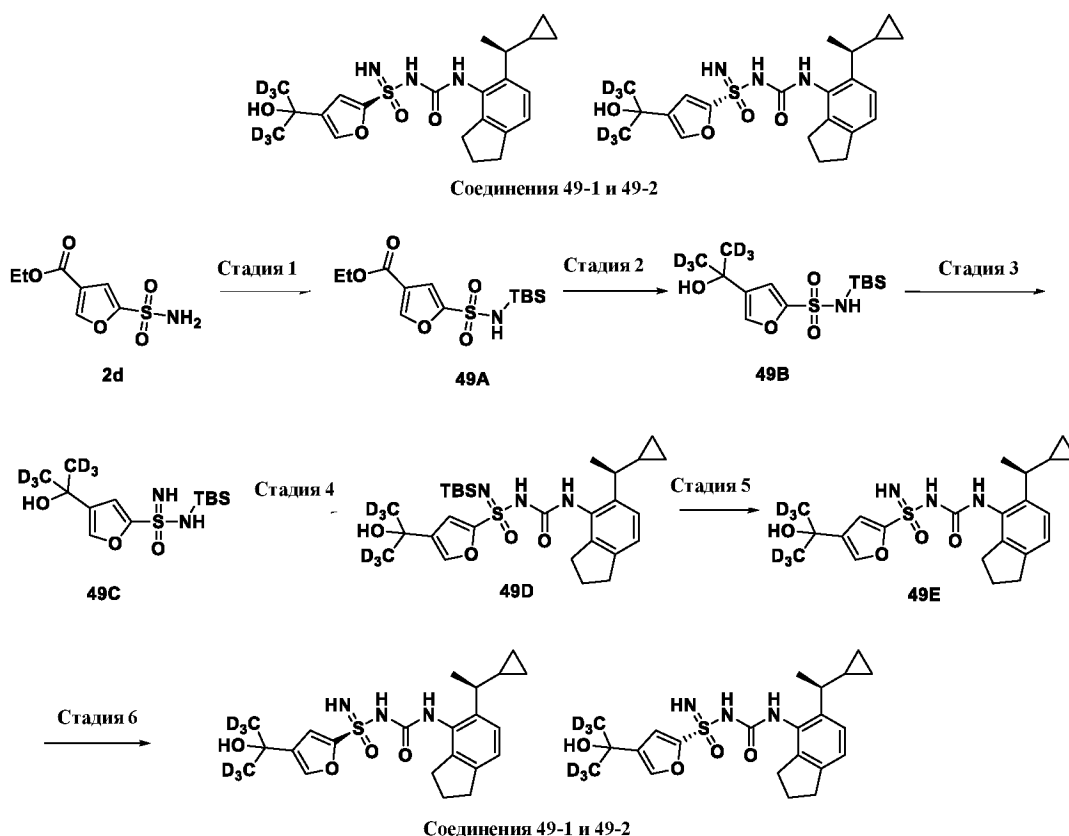
Для синтеза соединений **48-1** и **48-2** обращались к способу получения **соединений 21-1 и 21-2**; **соединение 48-1** (75 мг, выход 25%, э.и.%: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 33,584 мин), и **соединение 48-2** (75 мг, выход 25%, э.и.%: 99,22%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 43,523 мин).

Соединение 48-1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,58 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66–7,60 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57–7,51 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,08 (d, 1H), 2,98 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,35–2,23 (m, 1H), 2,02 (dd, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,16–1,06 (d, 3H), 1,05–0,95 (m, 1H), 0,55–0,44 (m, 1H), 0,31–0,18 (m, 1H), 0,18–0,07 (m, 1H), 0,05–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z = 457,2 [M+1].

Соединение 48-2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,58 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,58–7,53 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,07 (d, 1H), 2,98 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,32–2,27 (m, 1H), 2,03 (dd, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,12–1,09 (d, 3H), 1,02–0,95 (m, 1H), 0,56–0,42 (m, 1H), 0,32–0,16 (m, 1H), 0,15–0,06 (m, 1H), 0,05–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z = 457,2 [M+1].

Пример 49

(*R_S*,*S_C*)- и (*S_S*,*S_C*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-*d*6)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 49-1 и 49-2**)



Стадия 1:

Этил-5-(*N*-(*трет*-бутилдиметилсилил)сульфамойл)фуран-3-карбоксилат (**49A**)

Растворили **соединение 2d** (15,0 г, 68,42 ммоль) в сухом ТГФ в 500 мл круглодонной колбе в атмосфере азота и добавляли гидрид натрия (4,1 г, 102,64 ммоль) на ледяной бане. После завершения реакции проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут при 0°C и через 30 минут по каплям добавляли раствор *трет*-бутилдиметилхлорсилана (12,0 г, 82,10 ммоль) в ТГФ (100 мл). Проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 2 часов после завершения добавления по каплям. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и добавляли ЭА (100 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии с получением **соединения 49A** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (10,6 г, выход 46,5%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 334,1 [M+1].

Стадия 2:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-*d*6)фуран-2-сульфонамид (**49В**)

Растворяли **49А** (10 г, 29,99 ммоль) в ТГФ (100 мл) в 250 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до -15°C. По каплям добавляли дейтерированный йодид метилмагния (100 мл, 100 ммоль, 1,0 моль/л в ТГФ) и перемешивали реакционную систему в течение ночи при комнатной температуре после завершения добавления по каплям. После завершения реакции добавляли ледяной хлорид аммония (100 мл) для гашения реакции и добавляли ЭА (300 мл × 3) для экстракции. Объединяли органические фазы, промывали один раз насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для выпаривания растворителя. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (ЭА/ПЭ (об./об.) = 10%–30%) с получением **49В** (8 г, выход 81,95%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,05 (s, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,15 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 326,2 [M+1].

Стадия 3:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-*d*6)фуран-2-сульфонимидамид (**49С**)

Растворяли трифенилфосфин (7,1 г, 27,03 ммоль) и гексахлорэтан (6,4 г, 27,03 ммоль) в хлороформе (100 мл) в 250 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и нагревали раствор до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем охлаждали до -10°C. По каплям добавляли диизопропилэтиламин (4,8 г, 36,86 ммоль) и проводили взаимодействие в реакционной системе при указанной температуре в течение 10 минут после завершения добавления по каплям. Медленно по каплям добавляли раствор **49В** (8,0 г, 24,58 ммоль) в хлороформе и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут при -10°C. Поддерживали температуру и нагнетали газообразный аммиак в течение 30 минут. Затем нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение ночи. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду для гашения реакции и добавляли ДХМ (100 мл × 3) для экстракции. Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и разделяли остаток с помощью колоночной хроматографии

(этилацетат:петролейный эфир (об./об.) = 15%–20%) с получением продукта, **соединения 49C** (2,4 г, выход 30,09%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,65–7,61 (m, 1H), 7,60–7,54 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,01 (d, 1H), 0,85 (d, 9H), 0–0,6 (m, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 325,2 [M+1].

Стадия 4:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*N*-((5-((*S*)-1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3- d_6)фуран-2-сульфонимидамид (**49D**)

Последовательно добавляли **соединение 49C** (300 мг, 1,49 ммоль), триэтиламин (180,96 мг, 1,79 ммоль) и тетрагидрофуран (30 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (176,88 мг, 0,60 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **промежуточное соединение 9** (532,0 мг, 1,64 ммоль) и метоксид натрия (80,51 мг, 1,49 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при 60°C в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, получали **соединение 49D** и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС m/z (ИЭР) = 552,10 [M+1].

Стадия 5:

N-((5-((*S*)-1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3- d_6)фуран-2-сульфонимидамид (**49E**)

В реакционную систему, полученную на предыдущей стадии, добавляли фторид тетрабутиламмония (5,1 мл, 5,1 ммоль, 1 М/ТГФ) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (80 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали один раз 1 М разбавленной HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления

(ацетонитрил/вода = 50%) с получением **49E** в виде белого твердого вещества (120 мг, выход 46,3%).

Стадия 6:

(*R_S*,*S_C*)- и (*S_S*,*S_C*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-*d*6)фуран-2-сульфонимидамид (**49-1** и **49-2**)

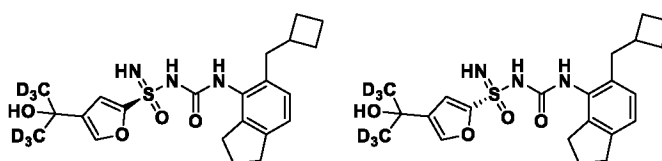
Разделяли **49E** путем СФХ с получением **соединения 49-1** (194 мг, выход 71,6%, э.и.%: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 15,264 мин), и **соединения 49-2** (164 мг, выход 71,6%, э.и.%: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 19,522 мин).

Соединение 49-1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,76–2,64 (m, 2H), 2,30–2,21 (m, 1H), 1,98–1,89 (m, 2H), 1,02 (t, 4H), 0,47–0,39 (m, 1H), 0,23–0,15 (m, 1H), 0,12–0,06 (m, 1H), 0,05–0,00 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 438,20 [M+1].

Соединение 49-2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,70–2,64 (m, 2H), 2,27–2,20 (m, 1H), 1,95–1,89 (m, 2H), 1,09 (d, 3H), 0,97–0,92 (m, 1H), 0,49–0,43 (m, 1H), 0,24–0,17 (m, 1H), 0,14–0,08 (m, 1H), 0,07–0,01 (m, 1H); ХЖМС m/z (ИЭР) = 438,20 [M+1].

Пример 50

R_S- и *S_S*-*N*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-*d*6)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 50-1** и **50-2**)



Соединения 50-1 и 50-2

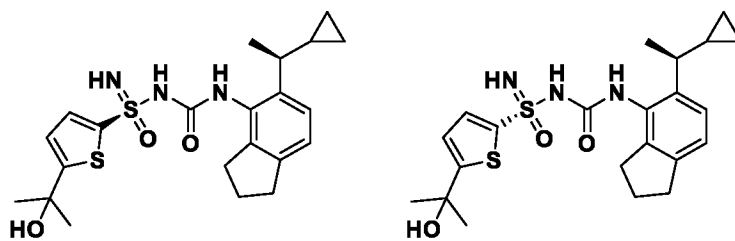
Для синтеза соединений **50-1** и **50-2** обращались к способу получения соединений **21-1** и **21-2**; **соединение 50-1** (194 мг, выход 41,6%, э.и.%: 99,01%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 11,797 мин), и **соединение 50-2** (164 мг, выход 44,6%, э.и.%: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 18,146 мин).

Соединение 50-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,69–7,64 (m, 3H), 7,03–6,93 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,71–2,62 (m, 2H), 2,59 (d, 2H), 2,54–2,51 (m, 1H), 1,98–1,87 (m, 4H), 1,82–1,73 (m, 2H), 1,68–1,58 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 438,20 [M+1].

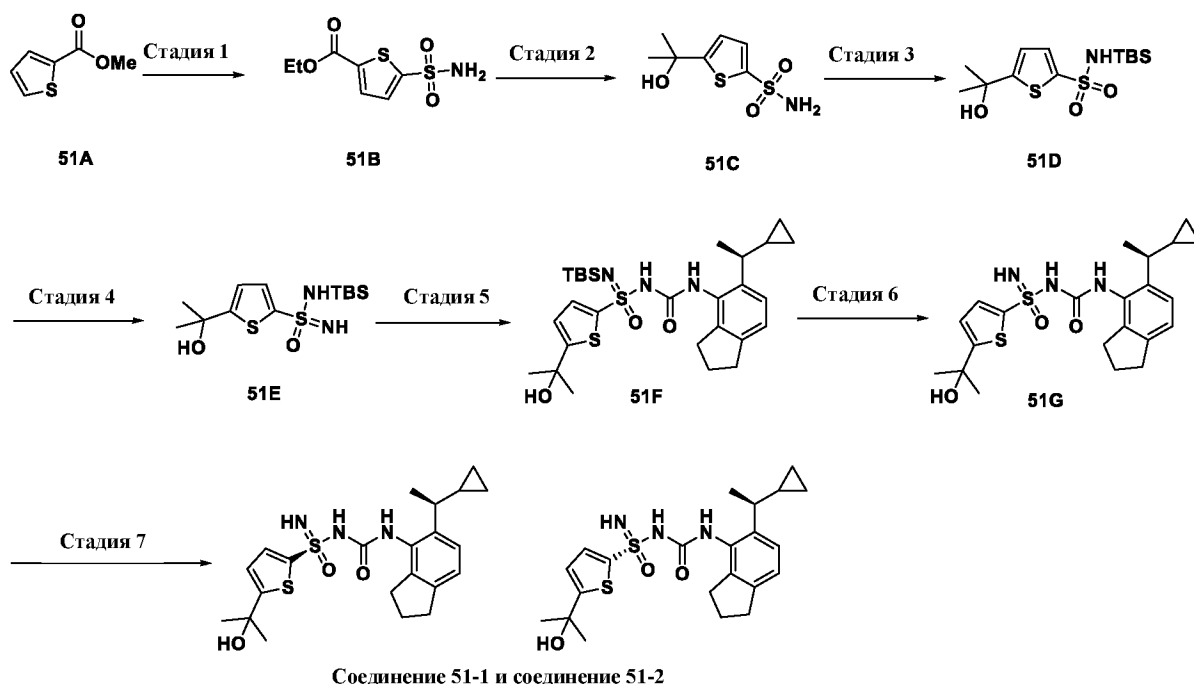
Соединение 50-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,71–7,62 (m, 3H), 7,02–6,92 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,72–2,63 (m, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,54–2,51 (m, 1H), 1,97–1,87 (m, 4H), 1,82–1,73 (m, 2H), 1,67–1,58 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 438,20 [M+1].

Пример 51

(R_S, S_C)- и (S_S, S_C)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (**соединения 51-1** и **51-2**)



Соединение 51-1 и соединение 51-2



Стадия 1:

Метил-5-сульфамойлтиофен-2-карбоксилат (**51B**)

Растворили соединение **51A** (10,0 г, 70,34 ммоль) в ДХМ (150 мл) при комнатной температуре и охлаждали раствор до -15°C на бане лед-соль. По каплям медленно добавляли сульфонилхлорид (12,3 г, 105,51 ммоль), поддерживая температуру не выше -10°C . После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 4 часов при 40°C и охлаждали до -15°C на бане лед-соль. По частям добавляли пентахлорид фосфора (29,3 г, 140,68 ммоль), поддерживая температуру не выше -10°C . После завершения добавления проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 4 часов при 40°C . После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли реакционную систему в ледяную воду (200 мл) для гашения реакции, а затем экстрагировали ЭА (200 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением неочищенного продукта. Растворили неочищенный продукт в ацетоне (200 мл) при комнатной температуре и по каплям добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната аммония (49,7 г, 0,553 моль) при комнатной температуре. Проводили взаимодействие в реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, экстрагировали реакционную систему ЭА (200 мл $\times$ 3) и объединяли органические фазы,

промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением соединения **51B** в виде коричневого твердого порошка (23,0 г, выход 77%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,95 (ушир., 2H), 7,77 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,32 (dd, 2H), 1,30 (t, 3H); ЖХМС m/z = 236,0 [M+1].

Стадия 2:

5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**51C**)

Растворяли соединение **51B** (10,5 г, 52,55 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл) при комнатной температуре, а затем охлаждали раствор до -15°C на бане лед-соль. По каплям медленно добавляли бромид метилмагния (71 мл, 212,77 ммоль, 3 М), поддерживая температуру не выше 0°C. После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в ледяной насыщенный хлорид аммония (200 мл) для гашения реакции, а затем экстрагировали ЭА (200 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир = 1:4–5:1) с получением соединения **51C** в виде бледно-желтого твердого вещества (8,8 г, выход 88,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,54 (ушир., 2H), 7,35 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 1,50 (s, 6H); ЖХМС m/z = 220,0 [M+1].

Стадия 3:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**51D**)

Растворяли соединение **51C** (6,7 г, 30,28 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) при комнатной температуре, а затем охлаждали раствор до -10°C на бане лед-соль. Медленно добавляли гидрид натрия (1,8 г, 45,42 ммоль), поддерживая температуру ниже -10°C, а затем добавляли раствор *трет*-бутилдиметилхлорсилана (5,5 г, 36,33 ммоль) в ТГФ (50 мл). Проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в

течение 3 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в ледяную воду (100 мл) для гашения реакции, а затем экстрагировали ЭА (100 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир = 1:10–1:4) с получением соединения **51D** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (9,3 г, выход 92%).

ЖХМС $m/z = 336,1$ $[M+1]$.

Стадия 4:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (**51E**)

Растворяли трифенилфосфин (8,0 г, 30,59 ммоль) и гексахлорэтан (8,6 г, 36,15 ммоль) в хлороформе в 250 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота, а затем нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 2 часов. Затем охлаждали реакционную систему до -10°C на ледяной бане и медленно по каплям добавляли диизопропилэтиламин (5,8 г, 44,50 ммоль). После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут при указанной температуре. Затем охлаждали реакционную систему до -10°C . Добавляли раствор **51D** (9,3 г, 27,81 ммоль) в хлороформе (100 мл) и после завершения добавления поддерживали температуру -10°C и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут. В реакционную систему нагнетали газообразный аммиак в течение 30 минут, а затем нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, концентрировали реакционную систему при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением **51E** в виде бледно-желтого твердого вещества (7,4 г, выход 79,5%).

ЖХМС $m/z = 335,1$ $[M+1]$.

Стадия 5:

(*S*)-*N*'-(*mpem*-бутилдиметилсилил)-*N*'-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (**51F**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 9** (300 мг, 1,49 ммоль), триэтиламин (182 мг, 1,79 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (178 мг, 0,60 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **51E** (500 мг, 1,49 ммоль) и гидрид натрия (120 мг, 2,99 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, получали соединение **51F** и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС m/z (ИЭР) = 562,3 [M+1].

Стадия 6:

(*N*)-((5-((*S*)-1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (**51G**)

В реакционную систему, полученную на предыдущей стадии, добавляли фторид тетрабутиламмония (6 мл, 6 ммоль, 1 М) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали один раз 1 М разбавленной HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 50%) с получением **51G** в виде прозрачного твердого вещества (220 мг, выход за две стадии: 32,8%).

ЖХМС m/z = 448,2 [M+1].

Стадия 7:

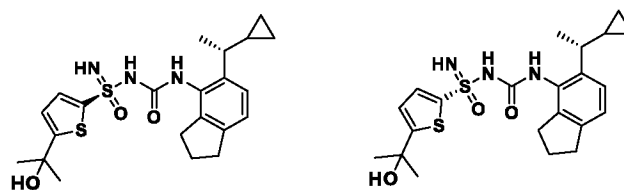
(*R*_S,*S*)- и (*S*_S,*S*_C)-*N*'-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (**соединения 51-1 и 51-2**)

Разделяли **51G** путем СФХ с получением **соединения 51-1** (106 мг, выход 48,2%, э.и.‰: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 19,784 мин), и **соединения 51-2** (95 мг, выход 43,2%, э.и.‰: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 21,782 мин). **Соединение 51-1**: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,17 (ушир., 1H), 7,58 (ушир., 2H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,71 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,69–2,67 (m, 2H), 2,27–2,24 (m, 1H), 1,94–1,91 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,93–0,89 (m, 1H), 0,45–0,42 (m, 1H), 0,20–0,17 (m, 1H), 0,10–0,07 (m, 1H), 0,06–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z = 448,1 [M+1].

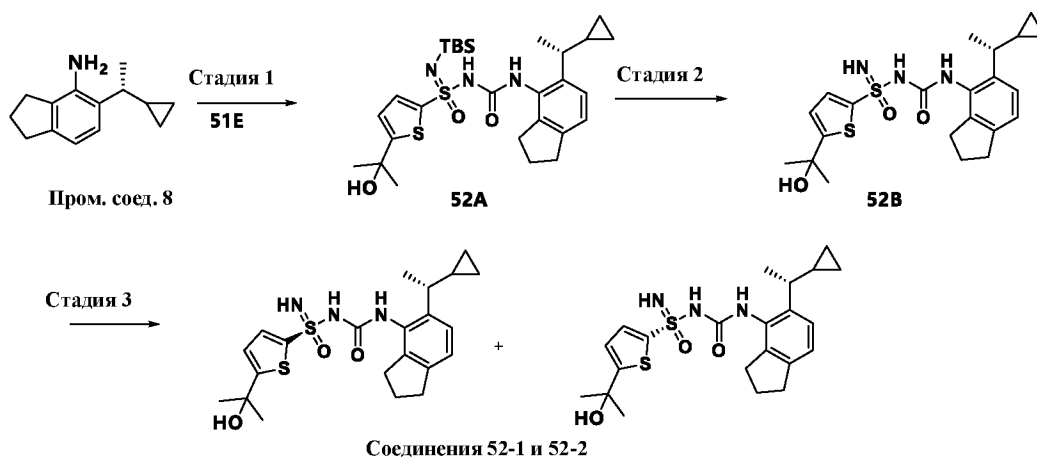
Соединение 51-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,18 (ушир., 1H), 7,57 (ушир., 2H), 7,39 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,74–2,62 (m, 2H), 2,26–2,24 (m, 1H), 1,94–1,91 (m, 2H), 1,49 (d, 6H), 1,08 (d, 3H), 0,95–0,93 (m, 1H), 0,45–0,43 (m, 1H), 0,21–0,20 (m, 1H), 0,11–0,09 (m, 1H), 0,05–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z = 448,1 [M+1].

Пример 52

(*R*_S,*S*_C)- и (*S*_S,*S*_C)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 52-1** и **52-2**)



Соединения 52-1 и 52-2



Стадия 1:

(*R*)-*N*-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**52A**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 8** (300 мг, 1,49 ммоль), триэтиламин (182 мг, 1,79 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (178 мг, 0,60 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **51E** (500 мг, 1,49 ммоль) и гидрид натрия (120 мг, 2,99 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, получали соединение **52A** и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС m/z (ИЭР) = 562,3 [M+1].

Стадия 2:

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 52B**)

В реакционную систему, полученную на предыдущей стадии, добавляли фторид тетрабутиламмония (6 мл, 6,0 ммоль, 1 М) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали один раз 1 М разбавленной HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали

и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 50%) с получением **52В** в виде бледно-желтого твердого вещества (210 мг, выход 31,3%).

ЖХМС $m/z = 448,2$ $[M+1]$.

Стадия 3:

(R_S, S_C)- и (S_S, S_C)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 52-1** и **52-2**)

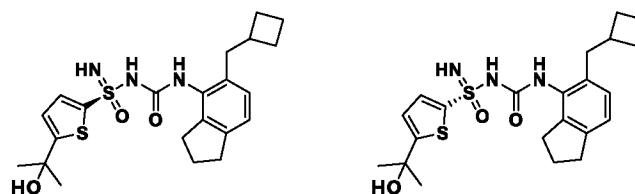
Разделяли **52В** путем СФХ с получением **соединения 52-1** (81 мг, выход 38,5%, э.и.%.: 99,81%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; $R_T = 19,031$ мин), и **соединения 52-2** (74 мг, выход 35,2%, э.и.%.: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; $R_T = 20,638$ мин).

Соединение 52-1: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) $\delta = 8,17$ (ушир., 1H), 7,57 (ушир., 2H), 7,39 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,67–2,50 (m, 2H), 2,30–2,20 (m, 1H), 1,98–1,86 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,97–0,87 (m, 1H), 0,48–0,42 (m, 1H), 0,23–0,13 (m, 1H), 0,12–0,04 (m, 1H), 0,03–0,00 (m, 1H); ЖХМС $m/z = 448,2$ $[M+1]$.

Соединение 52-2: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) $\delta = 8,08$ (ушир., 1H), 7,47 (ушир., 2H), 7,28 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,72 (t, 2H), 2,65–2,50 (m, 2H), 2,17–2,14 (m, 1H), 1,84–1,81 (m, 2H), 1,39 (d, 6H), 0,99 (d, 3H), 0,84–0,82 (m, 1H), 0,36–0,33 (m, 1H), 0,12–0,09 (m, 1H), 0,02–0,00 (m, 1H), 0,01–0,00 (m, 1H); ЖХМС $m/z = 448,2$ $[M+1]$.

Пример 53

(*R_S*)- и (*S_S*)-*N*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид (**соединения 53-1** и **53-2**)

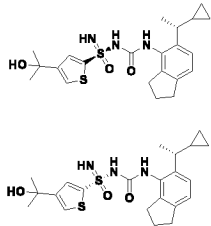


Соединения 53-1 и 53-2

Для синтеза соединений **53-1** и **53-2** обращались к способу получения **соединений 21-1** и **21-2**; **соединение 53-1** (61 мг, выход 30,2%, э.и.%: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 23,761 мин), и **соединение 53-2** (54 мг, выход 26,7%, э.и.%: 98,48%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 28,959 мин). **Соединение 53-1**: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,22 (ушир., 1H), 7,61 (ушир., 2H), 7,41 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,73–2,67 (m, 2H), 2,59 (d, 2H), 2,46–2,44 (m, 1H), 1,95–1,88 (m, 4H), 1,80–1,72 (m, 2H), 1,66–1,57 (m, 2H), 1,49 (d, 6H); ЖХМС m/z = 448,1 [M+1].

Соединение 53-2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,22 (ушир., 1H), 7,61 (ушир., 2H), 7,41 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,75–2,63 (m, 2H), 2,59 (d, 2H), 2,48–2,41 (m, 1H), 1,95–1,88 (m, 4H), 1,80–1,74 (m, 2H), 1,66–1,59 (m, 2H), 1,49 (d, 6H); ЖХМС m/z = 448,1 [M+1].

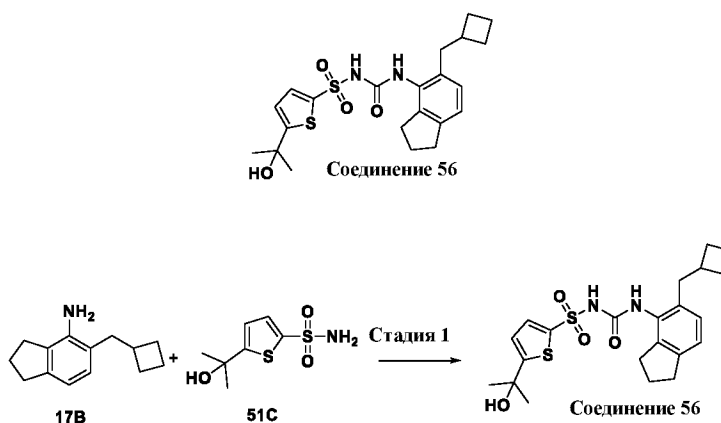
Соединение	Структуры	Хиральная ВЭЖХ (OZ)	¹ H ЯМР
54-1		Подвижная фаза: <i>n</i> -гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм;	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,21 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,19 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,34–2,20 (m, 1H), 2,00–1,83 (m, 2H), 1,41 (d, 7H), 1,09 (d, 3H), 1,00–0,88 (m,

		начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 14,088 мин. э.и.:%: 99,99%	¹ H), 0,52–0,39 (m, 1H), 0,28–0,16 (m, 1H), 0,14–0,08 (m, 1H), 0,07–0,00 (m, 1H).
54-2		Подвижная фаза: <i>n</i> -гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 11,485 мин. э.и.:%: 98,48%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,20 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,19 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,76–2,58 (m, 2H), 2,32–2,21 (m, 1H), 1,98–1,81 (m, 2H), 1,41 (d, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,98–0,88 (m, 1H), 0,49–0,36 (m, 1H), 0,25–0,15 (m, 1H), 0,14–0,05 (m, 1H), 0,04–0,00 (m, 1H).
55-1		Подвижная фаза: <i>n</i> -гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 20,748 мин.э.и.:%: 99,99%	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,20 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,19 (s, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,76–2,58 (m, 2H), 2,30–2,20 (m, 1H), 2,01–1,85 (m, 2H), 1,41 (d, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,99–0,88 (m, 1H), 0,48–0,38 (m, 1H), 0,25–0,14 (m, 1H), 0,12–0,05 (m, 1H), 0,04 – 0,00 (m, 1H).
55-2		Подвижная фаза: <i>n</i> -гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа);	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,21 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,19 (s, 1H), 2,82 (t, 2H),

		расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 16,320 мин. э.и.:%: 98,48%	2,73–2,61 (m, 2H), 2,31–2,21 (m, 1H), 1,97–1,86 (m, 2H), 1,41 (d, 6H), 1,09 (d, 3H), 0,95 (dd, 1H), 0,50–0,41 (m, 1H), 0,24–0,16 (m, 1H), 0,13–0,08 (m, 1H), 0,06–0,01 (m, 1H).
--	--	---	---

Пример 56

N-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**соединение 56**)



Стадия 1:

N-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**соединение 56**)

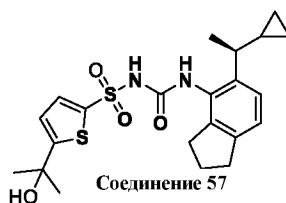
Последовательно добавляли **соединение 17B** (200 мг, 0,993 ммоль), триэтиламин (120,64 мг, 1,19 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (117,92 мг, 0,4 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **соединение 51C** (220 мг, 0,993 ммоль) и гидрид натрия (35,76 мг, 1,49 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при 60°C в течение 2 часов. После

завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли ЭА (50 мл ×3) для экстракции и проводили препаративную жидкостную хроматографию среднего давления с получением **соединения 56** (135 мг, выход 30,29%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,89 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,90 (dd, 2H), 5,74 (s, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,42–2,30 (m, 1H), 1,96–1,79 (m, 4H), 1,77–1,65 (m, 2H), 1,62–1,63 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,29–1,20 (s, 1H), 0,89–0,81 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 449,20 [M+1].

Пример 57

(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**соединение 57**)

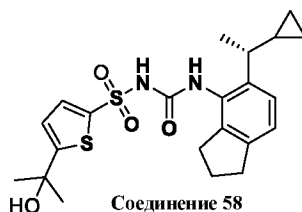


Для синтеза **соединения 57** обращались к способу получения **соединения 56**. Соединение 57 (136 мг, выход 30,52%, э.и.% 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 25,788 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,72 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,92–6,87 (m, 1H), 5,73 (d, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,58–2,56 (m, 1H), 2,35–2,20 (m, 1H), 2,17–2,08 (m, 1H), 1,97–1,88 (m, 2H), 1,49 (d, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,96–0,86 (m, 1H), 0,46–0,38 (m, 1H), 0,22–0,13 (m, 1H), 0,08–0,02 (m, 1H), 0,04–0,10 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 449,20 [M+1].

Пример 58

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**соединение 58**)

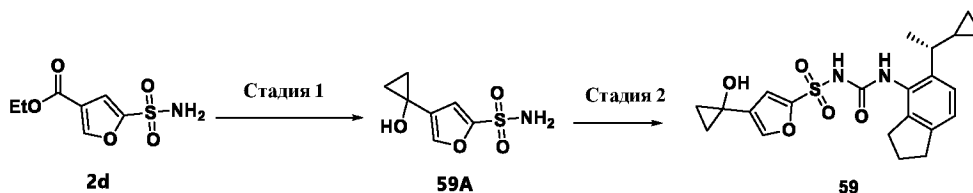
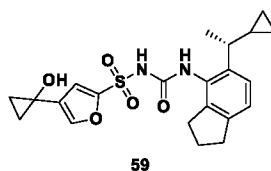


Для синтеза **соединения 58** обращались к способу получения **соединения 56**; **соединение 58** (120 мг, выход 26,93%, э.и.%: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 24,955 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,72 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 5,73 (d, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,72–2,62 (m, 1H), 2,35–2,19 (m, 1H), 2,19–2,09 (m, 1H), 1,98–1,86 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,08 (d, 3H), 0,95–0,86 (m, 1H), 0,50–0,39 (m, 1H), 0,22–0,09 (m, 1H), 0,08–0,01 (m, 1H), 0,03–0,11 (m, 1H); ЖХМС *m/z* (ИЭР) = 449,20 [M+1].

Пример 59

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(1-гидроксициклопропил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 59**)



Стадия 1:

4-(1-гидроксициклопропил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 59A**)

Последовательно добавляли **2d** (7,0 г, 31,9 ммоль), тетраизопропилтитанат (4,48 г, 15,8 ммоль), бромид этилмагния (79,8 мл, 1 М, 79,8 ммоль) и тетрагидрофуран (150 мл)

в 100 мл трехгорлую колбу в атмосфере азота и проводили взаимодействие в реакционной системе, а затем охлаждали до комнатной температуры после завершения реакции. Затем реакционную систему выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (150 мл $\times$ 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением соединения **59A** в виде бледно-желтого твердого вещества (1,4 г, выход 21,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,68 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 1,00–0,97 (m, 2H), 0,82–0,80 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 204,3 [M+1].

Стадия 2:

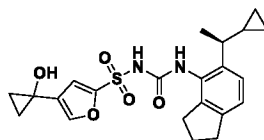
(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(1-гидроксициклопропил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 59**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 8** (100 мг, 0,497 ммоль), триэтиламин (60,32 мг, 0,596 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (58,96 мг, 0,2 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **59A** (220 мг, 0,993 ммоль) и гидрид натрия (20 мг, 0,833 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при 60°C в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли ЭА (50 мл $\times$ 3) для экстракции и проводили препаративную жидкостную хроматографию среднего давления с получением **соединения 59** (70 мг, выход 32,73%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,68 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,69–2,57 (m, 2H), 2,28–2,16 (m, 1H), 1,97–1,86 (m, 2H), 1,16–1,05 (m, 3H), 1,00–0,90 (m, 3H), 0,78–0,70 (m, 2H), 0,48 – 0,38 (m, 1H), 0,25–0,16 (m, 1H), 0,12–0,04 (m, 1H), 0,04–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 431,20 [M+1].

Пример 60

(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(1-гидроксициклопропил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 60**)



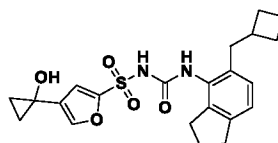
Соединение 60

Для синтеза **соединения 60** обращались к способу получения **соединения 59**; **соединение 60** (80 мг, выход 37,41%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,41 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,35–2,22 (m, 1H), 1,97–1,85 (m, 2H), 1,16–1,06 (m, 3H), 1,01–0,83 (m, 3H), 0,75–0,69 (m, 2H), 0,49–0,39 (m, 1H), 0,25–0,15 (m, 1H), 0,12–0,02 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 431,20 $[\text{M}+1]$.

Пример 61

N-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(1-гидроксициклопропил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 61**)



Соединение 61

Для синтеза **соединения 61** обращались к способу получения **соединения 59**. **Соединение 61** (70 мг, выход 32,73%).

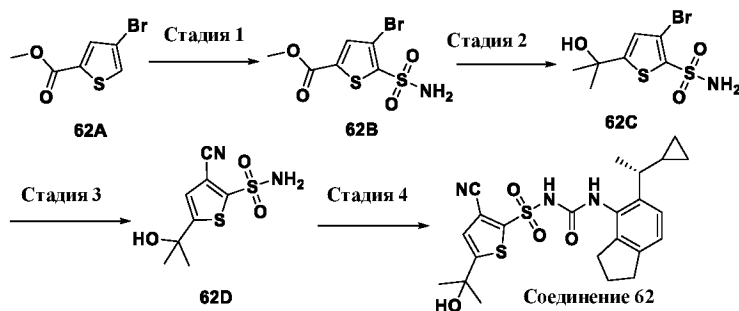
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,47 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,08–6,95 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,48–2,43 (m, 1H), 1,97–1,85 (m, 4H), 1,82–1,72 (m, 2H), 1,67–1,57 (m, 2H), 0,99–0,91 (m, 2H), 0,75–0,68 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 431,20 $[\text{M}+1]$.

Пример 62

(*R*)-3-циано-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**соединение 62**)



Соединение 62



Стадия 1:

Метил-4-бром-5-сульфамоилтиофен-2-карбоксилат (**62B**)

В смесь **62A** (30,0 г, 135,70 ммоль) в хлорсульфокислоте (44,67 мл, 678,52 ммоль) по частям добавляли тионилхлорид (14,78 мл, 203,56 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную систему при 0°C в течение 20 минут, а затем проводили взаимодействие при 50°C в течение 1 часа. После завершения реакции охлаждали реакционную систему до комнатной температуры и по каплям добавляли водный раствор бикарбоната аммония и ацетон (400 мл, 1:1) при 0°C. Перемешивали реакционную систему в течение ночи. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, фильтровали реакционную систему и промывали твердые вещества этилацетатом (100 мл), и экстрагировали водную фазу этилацетатом (200 мл). Объединяли органические фазы и концентрировали с получением темного маслянистого вещества, которое очищали путем суспендирования в дихлорметане (200 мл) с получением **соединения 62B** в виде бледно-желтого твердого вещества (28,0 г, выход 68,74%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 300,03 [M+1].

Стадия 2:

3-бром-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**62C**)

Растворяли соединение **62B** (28,0 г, 93,29 моль) в сухом ТГФ (500 мл) при комнатной температуре, а затем охлаждали раствор до -15°C на бане лед-соль. По каплям медленно добавляли бромид метилмагния (155,48 мл, 466,45 моль), поддерживая температуру не выше 0°C. После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 4 часов при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в ледяную воду (200 мл) для гашения реакции, а затем экстрагировали ЭА (200 мл × 3). Объединяли

органические фазы, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:петролейный эфир = 1:20–1:10) с получением соединения **62C** в виде белого твердого порошка (18 г, выход 64,28%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,79 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 1,48 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 300,03 [M+1].

Стадия 3:

3-циано-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**62D**)

Растворяли соединение **62C** (4,0 г, 13,33 ммоль) и цианид меди (I) (1,4 г, 15,99 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (40 мл) в 50 мл круглодонной колбе в атмосфере азота и проводили взаимодействие в реакционной системе при 150°C в течение 4 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и добавляли этилацетат (50 мл $\times$ 10) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1–1:5) с получением **62D** в виде белого твердого вещества (1,0 г, выход 30,47%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,85 (d, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 1,52 (s, 6H);

ЖХМС m/z (ИЭР) = 247,03 [M+1].

Стадия 4:

(*R*)-3-циано-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**соединение 62**)

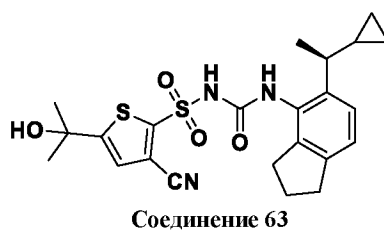
Последовательно добавляли **промежуточное соединение 8** (100 мг, 0,497 ммоль), триэтиламин (60,32 мг, 0,596 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (58,96 мг, 0,2 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **62D** (123 мг, 0,497 ммоль) и гидрид натрия (20 мг,

0,833 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при 60°C в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли ЭА (50 мл × 3) для экстракции и проводили препаративную жидкостную хроматографию среднего давления с получением **соединения 62** (70 мг, выход 30,8%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,63 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,22 (d, 3H), 1,08-0,97 (m, 1H), 0,54-0,46 (m, 1H), 0,34-0,26 (m, 1H), 0,16-0,08 (m, 1H), 0,07-0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 474,1 [M+1].

Пример 63

(*S*)-3-циано-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**соединение 63**)

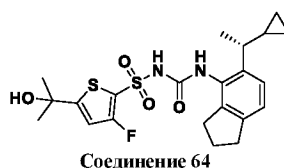


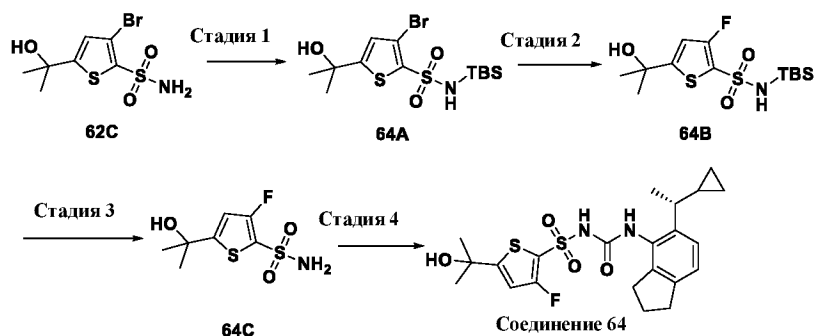
Для синтеза **соединения 63** обращались к способу синтеза **соединения 62**.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 11,63 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,37–2,26 (m, 1H), 2,07–1,92 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,22 (d, 3H), 1,07–0,95 (m, 1H), 0,56–0,44 (m, 1H), 0,36–0,23 (m, 1H), 0,17–0,09 (m, 1H), 0,08–0,02 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 474,1 [M+1].

Пример 64

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**соединение 64**)





Стадия 1:

3-бром-*N*-(*трет*-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**64A**)

Растворяли **соединение 62C** (4,0 г, 13,33 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл) при комнатной температуре, а затем охлаждали раствор до -10°C на бане лед-соль. Медленно добавляли гидрид натрия (1,6 г, 39,98 ммоль), поддерживая температуру ниже -10°C , а затем добавляли раствор *трет*-бутилдиметилхлорсилана (2,41 г, 15,99 ммоль) в ТГФ (20 мл). Проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в ледяную воду (20 мл) для гашения реакции, а затем экстрагировали ЭА (50 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, и суспендировали остаток в смесях этилацетат:петролейный эфир (1:10–1:5) с получением **соединения 64A** в виде белого твердого вещества (3,0 г, 54,32%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,05 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 1,48 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,15 (s, 6H); ЖХМС m/z = 414,02 [M+1].

Стадия 2:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**64B**)

Растворяли **соединение 64A** (2,0 г, 4,83 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) и охлаждали раствор до -78°C на бане сухой лед-ацетон. Медленно по каплям добавляли *n*-бутиллитий (6,76 мл, 16,89 ммоль, 2,5 M), поддерживая температуру не выше -50°C . После завершения добавления по каплям поддерживали температуру и проводили

взаимодействие в реакционной системе в течение 1 часа. Добавляли *N*-фтор-*N*-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид (1,98 г, 6,27 ммоль), поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 1 часа. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, медленно по каплям добавляли реакционную систему в ледяную воду (100 мл) для гашения реакции, а затем экстрагировали ЭА (100 мл × 3). Объединяли органические фазы, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, и разделяли остаток с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:дихлорметан = 1:100–1:10) с получением соединения **64В** в виде темного маслянистого вещества (240 мг, выход 14,07%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,87 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,69 (s, 1H), 1,31 (s, 6H), 0,73 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); ЖХМС *m/z* (ИЭР) = 354,02 [M+1].

Стадия 3:

5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонамид (**64С**)

Последовательно добавляли **64В** (240 мг, 0,679 ммоль) и ТГФ (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем охлаждали реакционную систему до 0°C на ледяной бане. Затем медленно по каплям добавляли фторид тетрабутиламмония (1,4 мл, 1 М/ТГФ, 1,35 ммоль) и нагревали реакционную систему до комнатной температуры, и проводили взаимодействие в течение 2 часов после завершения добавления по каплям. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и добавляли ЭА (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением **64С** в виде бледно-желтого твердого вещества (120 мг, выход 73,6%).

ЖХМС *m/z* = 240,1 [M+1].

Стадия 4:

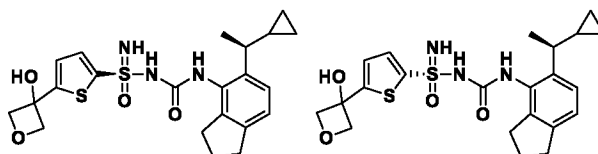
(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид (**соединение 64**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 8** (100 мг, 0,497 ммоль), триэтиламин (60,32 мг, 0,596 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (58,96 мг, 0,2 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **64С** (119 мг, 0,497 ммоль) и гидрид натрия (20 мг, 0,833 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при 60°C в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли ЭА (50 мл × 3) для экстракции и Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 64** (73 мг, выход 31,2%).

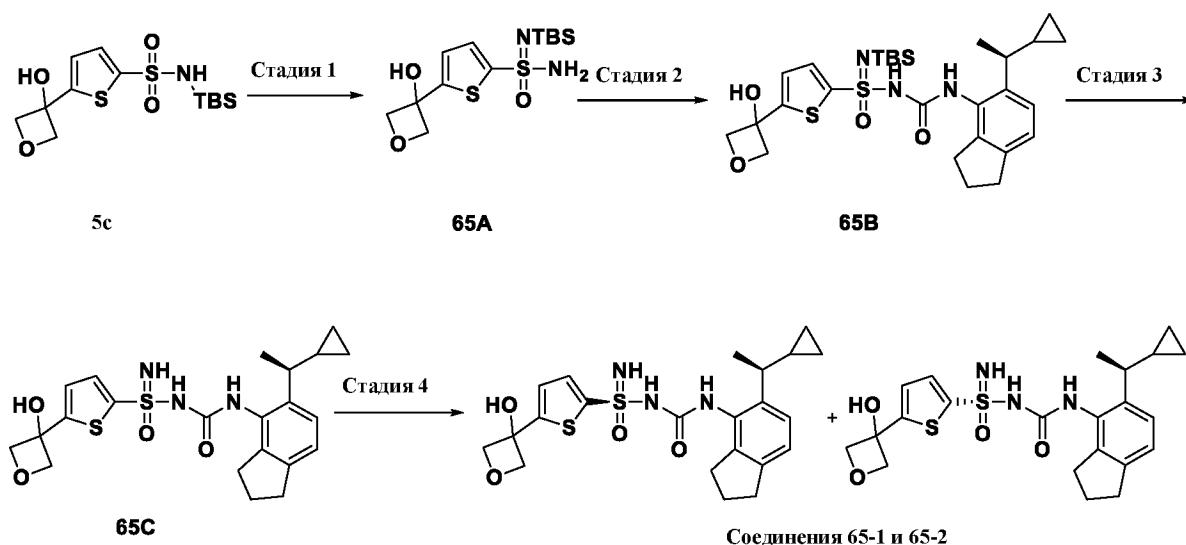
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,60 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,09 (d, 3H), 0,94-0,88 (m, 1H), 0,46-0,39 (m, 1H), 0,21-0,16 (m, 1H), 0,09-0,04 (m, 1H), 0,03-0,01 (m, 1H); ЖХМС *m/z* (ИЭР) = 467,2 [M+1].

Пример 65

N-((5-((*S*)-1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (**соединения 65-1 и 65-2**)



Соединения 65-1 и 65-2



Стадия 1:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (**65A**)

Растворяли трифенилфосфин (3,64 г, 13,84 ммоль) и гексахлорэтан (3,88 г, 16,36 ммоль) в хлороформе в 250 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота, а затем нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 2 часов. Затем охлаждали реакционную систему до -10°C на ледяной бане и медленно по каплям добавляли диизопропилэтиламин (2,6 г, 20,14 ммоль). После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут при указанной температуре. Затем охлаждали реакционную систему до -10°C и добавляли раствор **5c** (4,4 г, 12,58 ммоль) в хлороформе (100 мл). После завершения добавления поддерживали температуру -10°C и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут. В реакционную систему нагнетали газообразный аммиак в течение 30 минут, а затем нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, концентрировали реакционную систему при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением **65A** в виде бледно-желтого твердого вещества (2,7 г, выход 61%).

ЖХМС $m/z = 349,1$ [$M+1$].

Стадия 2:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-*N*-((5-((*S*)-1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (**65B**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 9** (288 мг, 1,44 ммоль), триэтиламин (174 мг, 1,772 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (171 мг, 0,57 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **65A** (500 мг, 1,44 ммоль) и гидрид натрия (115 мг, 2,87 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, получали соединение **65B** и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС m/z (ИЭР) = 576,2 [M+1].

Стадия 3:

N-((5-((*S*)-1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (**65C**)

В реакционную систему, полученную на предыдущей стадии, добавляли фторид тетрабутиламмония (6 мл, 6 ммоль, 1 М) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали один раз 1 М разбавленной HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 50%) с получением **65C** в виде прозрачного твердого вещества (220 мг, выход за две стадии: 32,8%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 462,1 [M+1].

Стадия 4:

(*R_S*,*S_C*)- и (*S_S*,*S_C*)-*N*-((5-((*S*)-1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонимид (соединения **65-1** и **65-2**)

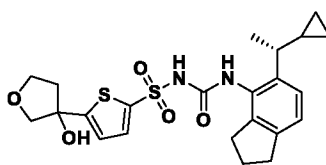
Разделяли **65C** путем СФХ с получением **соединения 65-1** (106 мг, выход 48,2%, э.и.%: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 19,784 мин), и **соединения 65-2** (95 мг, выход 43,2%, э.и.%: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 21,782 мин).

Соединение 65-1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ=8,21 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,77 (d, 2H), 4,67 (d, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,74 – 2,62 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 2H), 1,06 (d, 3H), 1,00 – 0,88 (m, 1H), 0,48 – 0,37 (m, 1H), 0,25 – 0,16 (m, 1H), 0,12 – 0,05 (m, 1H), 0,05 – 0,01 (m, 1H).

Соединение 65-2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,17 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 2,83 (t, 2H), 2,77 – 2,61 (m, 2H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 2,02 – 1,83 (m, 2H), 1,19 – 1,03 (m, 3H), 0,98 – 0,85 (m, 1H), 0,48 – 0,35 (m, 1H), 0,23 – 0,12 (m, 1H), 0,11 – 0,02 (m, 1H), 0,00 – 0,07 (m, 1H).

Пример 66

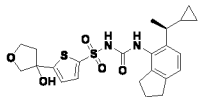
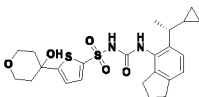
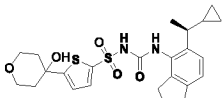
N-((5-((*R*)-1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)тиофен-2-сульфонамид (**соединение 66**)



Соединение 66

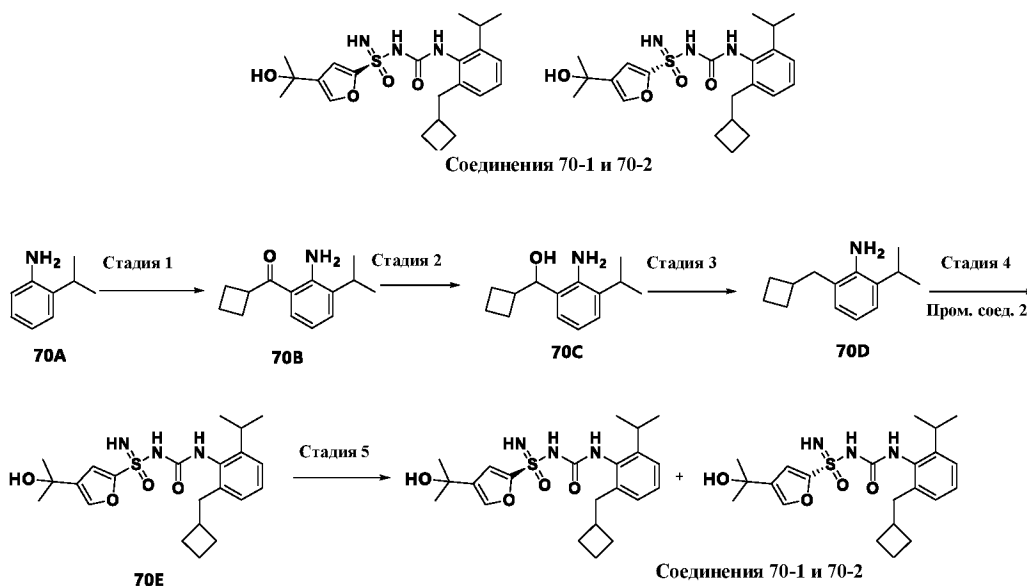
Для синтеза **соединения 66** обращались к способу получения **соединения 59**. Получали **соединение 66** в виде желтого твердого вещества (190 мг, выход 24,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,60 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,10–7,00 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,1 до 4,06 (m, 3H), 2,77–2,73 (m, 2H), 2,66–2,60 (m, 2H), 2,39 (d, 1H), 2,31–2,26 (m, 2H), 1,92–1,88 (m, 2H), 1,07 (d, 3H), 0,93–0,88 (m, 1H), 0,43–0,39 (m, 1H), 0,20–0,16 (m, 1H), 0,08–0,04 (m, 1H), 0,03–0,00 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 477,1 [M+1].

Соединение	Структуры	^1H ЯМР	ЖХМС m/z (ИЭР)
67		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ = 7,60 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,08–7,03 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,1 до 4,06 (m, 3H), 2,78–2,73 (m, 2H), 2,66–2,60 (m, 2H), 2,39 (d, 1H), 2,29–2,24 (m, 2H), 1,94–1,88 (m, 2H), 1,07 (d, 3H), 0,93–0,88 (m, 1H), 0,43–0,40 (m, 1H), 0,20–0,16 (m, 1H), 0,09–0,04 (m, 1H), 0,03–0,00 (m, 1H)	477,1 [M+1]
68		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ = 10,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,72–3,68 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,15–2,10 (m, 1H), 1,96–1,90 (m, 4H), 1,68 (d, 2H), 1,08 (d, 3H), 0,93–0,87 (m, 1H), 0,45–0,40 (m, 1H), 0,20–0,16 (m, 1H), 0,09–0,06 (m, 1H), 0,03–0,01 (m, 1H)	491,2 [M+1]
69		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ = 10,90 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,72–3,68 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,23–2,18 (m, 1H), 1,96–1,90 (m, 4H), 1,68 (d, 2H), 1,08 (d, 3H), 0,93–0,89 (m, 1H), 0,46–0,40 (m, 1H), 0,20–0,16 (m, 1H), 0,09–0,06 (m, 1H), 0,03–0,01 (m, 1H)	491,2 [M+1]

Пример 70

*R*_S- и *S*_S-*N*-((2-(циклобутилметил)-6-изопропилфенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимид (**соединения 70-1 и 70-2**)



Стадия 1:

(2-амино-3-изопропилфенил)(циклобутил)метанон (**70B**)

Последовательно добавляли **70A** (5,2 г, 38,5 ммоль) и дихлорэтан (100 мл) в 500 мл трехгорлую колбу и помещали реакционную систему на баню с ледяной водой после того, как она становилась прозрачной. Медленно по каплям добавляли раствор трихлорида бора в толуоле (46 мл, 1 М) в атмосфере азота и через 10 минут добавляли безводный трихлорид алюминия (6,1 г, 10 ммоль). Затем медленно по каплям добавляли циклобутилцианид (5,8 мл, 12,6 ммоль). После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе при 90°C в течение 7 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли разбавленный раствор хлороводородной кислоты (10 мл, 2 н.) и нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 30 минут. Отделяли органическую фазу, промывали насыщенным бикарбонатом натрия (20 мл) до слабокислых значений pH и экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **соединения 70B** в виде коричневого маслянистого вещества (1,2 г, выход 13%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,50 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 4,01 (p, 1H), 2,90 (dt, 1H), 2,52–2,36 (m, 2H), 2,33–2,19 (m, 2H), 2,12–1,98 (m, 1H), 1,87 (ddd, 1H), 1,27 (d, 6H).

Стадия 2:

(2-амино-3-изопропилфенил)(циклобутил)метанол (**70C**)

Последовательно добавляли **70B** (1,1 г, 5 ммоль), абсолютный метанол (10 мл) и боргидрид натрия (227 мг, 6 ммоль) в 50 мл круглодонную колбу и проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, медленно по каплям добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением **70C** в виде коричневого маслянистого вещества (1,1 г, выход 99%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 6,92 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,50 (t, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,44 (dd, 1H), 2,98 (dt, 1H), 2,78 (dd, 1H), 1,98–1,86 (m, 2H), 1,83–1,62 (m, 4H), 1,14 (d, 6H).

Стадия 3:

2-(циклобутилметил)-6-изопропиланилин (**70D**)

Последовательно добавляли **70C** (1,1 г, 5 ммоль), дихлорметан (20 мл), триэтилсилан (2,4 мл, 15 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1,8 мл, 15 ммоль) в 50 мл круглодонную колбу и проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, медленно по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) для гашения реакции и добавляли дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **70D** в виде коричневого маслянистого вещества (820 мг, выход 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 6,88 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,50 (t, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,00 (dt, 1H), 2,69–2,58 (m, 1H), 2,56 (d, 1H), 2,51–2,48 (m, 1H), 2,06–1,98 (m, 2H), 1,89–1,76 (m, 2H), 1,72–1,63 (m, 2H), 1,14 (d, 6H).

Стадия 4:

N-((2-(циклобутилметил)-6-изопропилфенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**70E**)

Последовательно добавляли **70D** (500 мг, 2,46 ммоль), тетрагидрофуран (10 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (815 мкл, 5 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтилхлорформиат (508 мкл, 3,6 ммоль) в 50 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Растворяли остаток в тетрагидрофуране (20 мл) и добавляли **2e** (625 мг, 2 ммоль) и гидрид натрия (118 мг, 3 ммоль). Проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (4 мл, 1 М) и проводили взаимодействие в полученной смеси при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением **соединения 70E** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (380 мг, выход 36%).

Стадия 5:

R_S- и *S_S*-*N*-((2-(циклобутилметил)-6-изопропилфенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 70-1 и 70-2**)

Разделяли **70E** путем СФХ с получением **соединения 70-1** (40 мг, *R_T* = 2,989 мин, э.и.%: 99,99%) и **соединения 70-2** (40 мг, *R_T* = 5,033 мин, э.и.%: 96,76%). Хиральная ВЭЖХ (ОХ-3), подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм.

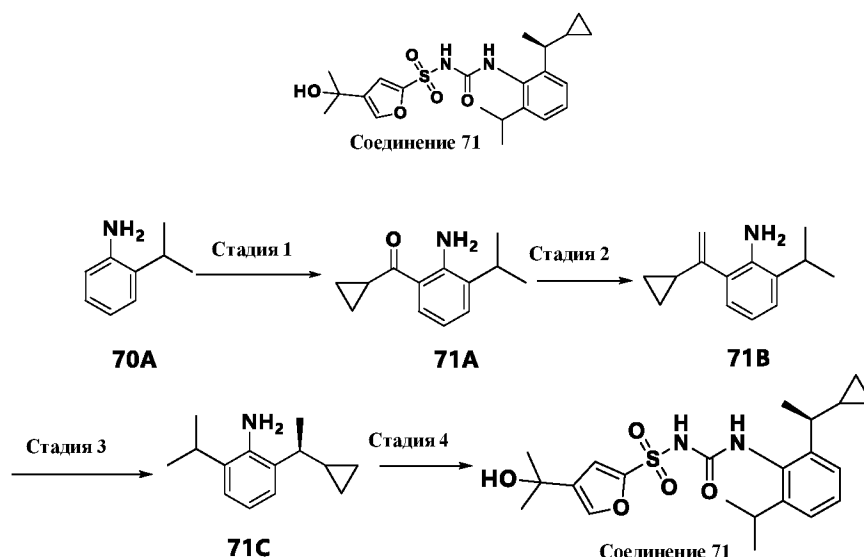
Соединение 70-1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,17 (s, 1H), 7,74–7,62 (m, 3H), 7,13–7,04 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,95–6,91 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,09 (q, 1H), 2,57 (d, 2H), 2,00–

1,93 (m, 2H), 1,83–1,75 (m, 2H), 1,65 (q, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,28–1,15 (m, 1H), 1,07 (dd, 6H); ЖХМС $m/z = 434,2$ $[M+1]$.

Соединение 70-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 8,17$ (s, 1H), 7,74–7,62 (m, 3H), 7,17–7,04 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,18–3,05 (m, 1H), 2,57 (d, 2H), 1,98–1,94 (m, 2H), 1,85–1,75 (m, 2H), 1,72–1,55 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,26–1,15 (m, 1H), 1,07 (dd, 6H); ЖХМС $m/z = 434,2$ $[M+1]$.

Пример 71

(*S*)-*N*-((2-(1-циклопропилэтил)-6-изопропилфенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 71**)



Стадия 1:

(2-амино-3-изопропилфенил)(циклопропил)метанон (**71A**)

Последовательно добавляли **70A** (20 г, 148 ммоль) и дихлорэтан (200 мл) в 500 мл трехгорлую колбу и помещали реакционную систему на баню с ледяной водой после того, как она становилась прозрачной. Медленно по каплям добавляли раствор трихлорида бора в толуоле (175 мл, 1 М) в атмосфере азота и через 10 минут добавляли безводный трихлорид алюминия (22 г, 177 ммоль). Затем медленно по каплям добавляли циклобутилцианид (16,5 мл, 222 ммоль). После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе при 90°C в течение 7 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли разбавленный раствор хлороводородной кислоты (50 мл, 2 н.) и воду (50 мл) и нагревали реакционную систему

до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 30 минут. Отделяли органическую фазу, промывали насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл) до слабокислых значений pH и экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **соединения 71A** в виде коричневого маслянистого вещества (7,2 г, выход 24%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,89 (dd, 1H), 7,33–7,28 (m, 1H), 6,73 (t, 1H), 2,90 (dt, 1H), 2,73–2,59 (m, 1H), 1,27 (d, 6H), 1,20–1,14 (m, 2H), 0,96 (dq, 2H).

Стадия 2:

2-(1-циклопропилвинил)-6-изопропиланилин (**71B**)

Последовательно добавляли бромид метилтрифенилфосфония (15,7 г, 44 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (20 мл) в 50 мл трехгорлую колбу и помещали реакционную систему на ледяную баню после того, как она становилась прозрачной. Добавляли *трет*-бутоксид калия (5,0 г, 44 ммоль) в атмосфере азота и через 40 минут добавляли раствор **71A** (3,0 г, 15 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Через 10 минут проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **71B** в виде коричневого маслянистого вещества (2,1 г, выход 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,07 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,73 (t, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 2,90 (dt, 1H), 1,65 (tt, 1H), 1,26 (d, 6H), 0,76–0,66 (m, 2H), 0,51–0,39 (m, 2H).

Стадия 3:

(*S*)-2-(1-циклопропилэтил)-6-изопропиланилин (**71C**)

Добавляли **71B** (1,0 г, 5 ммоль) и дихлорметан (100 мл) в 500 мл автоклав, а затем добавляли катализатор [(*S*)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,11-бинафтил]диацетат рутения (209 мг, 0,25 ммоль). После завершения добавления плотно закрывали и

герметизировали автоклав и продували водородом 3 раза. Нагнетали водород до достижения показания 12 атм на манометре автоклава, а затем проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 5 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную систему при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **71C** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (600 мг, выход 59%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,15 (d, 1H), 7,10–7,02 (m, 1H), 6,83 (t, 1H), 3,03–2,89 (m, 1H), 2,44–2,28 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,27 (d, 6H), 1,14–1,03 (m, 1H), 0,60–0,51 (m, 1H), 0,48–0,41 (m, 1H), 0,17–0,08 (m, 2H).

Стадия 4:

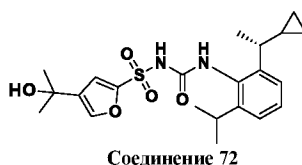
(*S*)-*N*-((2-(1-циклопропилэтил)-6-изопропилфенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 71**)

Последовательно добавляли **71C** (100 мг, 0,5 ммоль), тетрагидрофуран (10 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (165 мкл, 1,0 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтилхлорформиат (103 мкл, 0,75 ммоль) в 50 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Растворяли остаток в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли **2e** (82 мг, 0,4 ммоль) и гидрид натрия (24 мг, 0,6 ммоль). Проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 71** в виде желтого твердого вещества (46 мг, выход 21%, СВЭЖХ: 94,06%, э.и.%.: 98,28%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 14,317 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 11,11 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13–7,06 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,06–2,90 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,37 (d, 6H), 1,06 (s, 10H), 0,98–0,88 (m, 1H), 0,45 (s, 1H), 0,19 (s, 1H), 0,06 (s, 1H); ЖХМС m/z = 435,2 [M+1].

Пример 72

N-((2-((*R*)-1-циклопропилэтил)-6-изопропилфенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 72**)

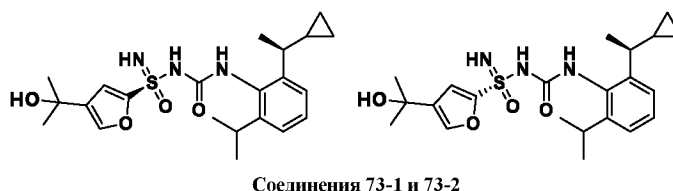


Для синтеза **соединения 72** обращались к способу получения **соединения 71**; **соединение 72**, беловатое твердое вещество (60 мг, выход 28%, СВЭЖХ: 98,65%, э.и.%: 95,52%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 12,329 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 11,13 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,36 (s, 6H), 1,07 (d, 10H), 0,99–0,89 (m, 1H), 0,45 (s, 1H), 0,19 (s, 1H), 0,06 (s, 1H); ЖХМС m/z = 435,2 [M+1].

Пример 73

(*R*_S,*S*_C)- и (*S*_S,*S*_C)-*N*-((2-(1-циклопропилэтил)-6-изопропилфенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 73-1 и 73-2**)



Для синтеза **соединений 73-1 и 73-2** обращались к способу получения **соединений 70-1 и 70-2**. **Соединение 73-1** (90 мг, RT = 8,684 мин, э.и.%: 99,44%) и **соединение 73-2** (70 мг, RT = 11,936 мин, э.и.%: 99,99%). Хиральная ВЭЖХ (ОХ-3), подвижная фаза: метанол;

температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм.

Соединение 73-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,16 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,22–7,15 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,08 (d, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,35–2,21 (m, 1H), 1,37 (s, 6H), 1,27–0,91 (m, 10H), 0,48–0,44 (m, 1H), 0,27–0,18 (m, 1H), 0,13–0,06 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 434,1 [M+1].

Соединение 73-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,17 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,24–7,13 (m, 2H), 7,11–7,03 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,29–2,15 (m, 1H), 1,37 (s, 6H), 1,24–0,93 (m, 10H), 0,49–0,45 (m, 1H), 0,24–0,22 (m, 1H), 0,10–0,05 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 434,1 [M+1].

Пример 74

(*R*_S,*R*_C)- и (*S*_S,*R*_C)-*N*-((2-(1-циклопропилэтил)-6-изопропилфенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 74-1** и **соединение 74-2**)



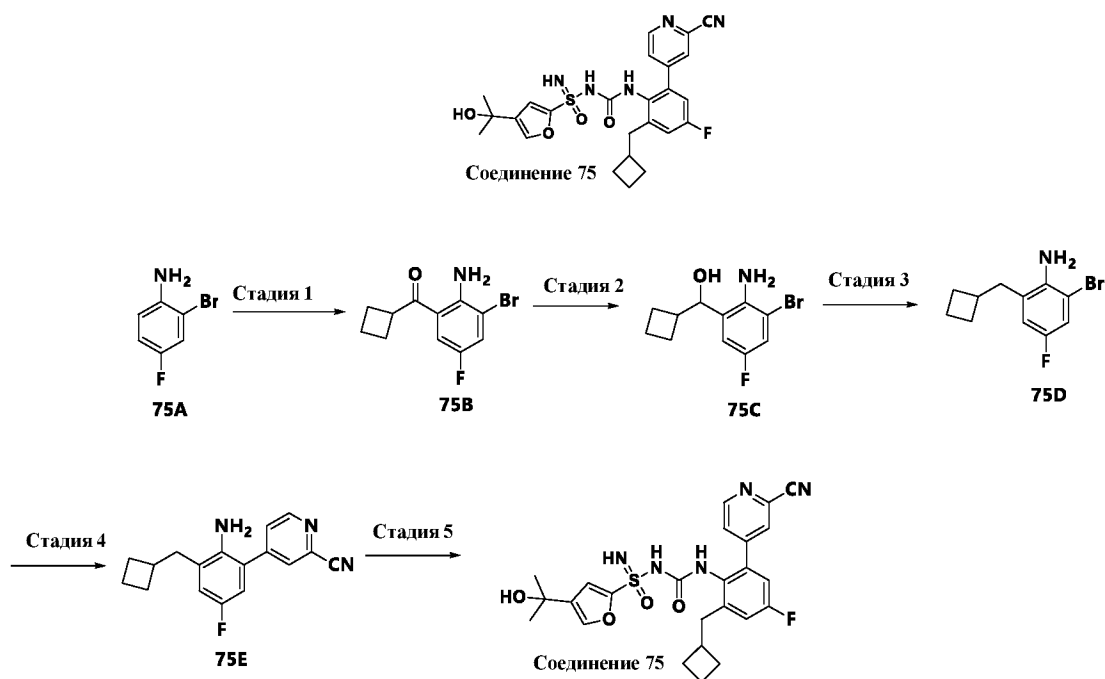
Для синтеза **соединения 74-1** и **соединения 74-2** обращались к способу получения **соединений 70-1** и **70-2**; **соединение 74-1** (30 мг, RT = 8,586 мин, э.и. %: 99,18%) и **соединение 74-2** (30 мг, RT = 11,413 мин, э.и. %: 99,99%). Хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм.

Соединение 74-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,25–7,15 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,29–2,14 (m, 1H), 1,37 (s, 6H), 1,23–0,92 (m, 10H), 0,48–0,44 (m, 1H), 0,27–0,18 (m, 1H), 0,13–0,06 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 434,1 [M+1].

Соединение 74-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,64 (d, 3H), 7,24–7,14 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,33–2,08 (m, 1H), 1,37 (s, 6H), 1,21 (dd, 1H), 1,18–0,92 (m, 9H), 0,49–0,45 (m, 1H), 0,24–0,22 (m, 1H), 0,10–0,05 (m, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 434,1 $[\text{M}+1]$.

Пример 75

N-((2-(2-цианопиридин-4-ил)-6-(циклобутилметил)-4-фторфенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 75**)



Стадия 1:

(2-амино-3-бром-5-фторфенил)(циклобутил)метанон (**75B**)

Последовательно добавляли **75A** (40 г, 210,4 ммоль) и дихлорэтан (500 мл) в 1 л трехгорлую колбу и помещали реакционную систему на баню с ледяной водой после того, как она становилась прозрачной. Медленно по каплям добавляли раствор трихлорида бора в толуоле (252,8 мл, 1 М) в атмосфере азота и через 10 минут добавляли безводный трихлорид алюминия (33,6 г, 252 ммоль). Затем медленно по каплям добавляли циклобутилцианид (59,2 мл, 632 ммоль). После завершения добавления по каплям проводили взаимодействие в реакционной системе при 90°C в течение 24 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли разбавленный раствор хлороводородной кислоты (30 мл, 2 н.) и нагревали реакционную систему до

температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 30 минут. Отделяли органическую фазу, промывали насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) до слабокислых значений pH и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного продукта **75B** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (4,8 г, выход 8,8%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,27 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,14-4,10 (m, 1H), 2,06–2,86 (m, 5H), 1,82–1,68 (m, 1H).

Стадия 2:

(2-амино-3-бром-5-фторфенил)(циклобутил)метанол (**75C**)

Последовательно добавляли **75B** (4,8 г, 17,3 ммоль), абсолютный метанол (20 мл) и боргидрид натрия (2,0 г, 51,9 ммоль) в 250 мл круглодонную колбу и проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, медленно по каплям добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и добавляли дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 30:1) с получением **75C** в виде белого порошка (2,6 г, выход 54%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,21 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,54 (dd, 1H), 2,74–2,62 (m, 2H), 1,98–1,68 (m, 6H).

Стадия 3:

2-бром-6-(циклобутилметил)-4-фторанилин (**75D**)

Последовательно добавляли **75C** (850 мг, 3 ммоль), дихлорметан (20 мл), триэтилсилан (1,4 мл, 9 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1 мл, 9 ммоль) в 50 мл круглодонную колбу и проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, медленно по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) для гашения реакции и добавляли дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический

растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **75D** в виде коричневого маслянистого вещества (530 мг, выход 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,06 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,65 (dq, 1H), 2,58 (d, 2H), 2,22–2,07 (m, 2H), 1,98–1,81 (m, 2H), 1,83–1,63 (m, 2H).

Стадия 4:

4-(2-амино-3-(циклобутилметил)-5-фторфенил)пиколинонитрил (**75E**)

Последовательно добавляли **75D** (100 мг, 0,4 ммоль), диоксан (20 мл) и карбонат натрия (103 мг, 1 ммоль) в 50 мл круглодонную колбу и добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (29 мг, 0,04 ммоль) и пинаколовый эфир 2-цианопиридин-4-бороновой кислоты (105 мг, 0,46 ммоль) в атмосфере азота. Проводили взаимодействие в реакционной системе при 80°C в течение 24 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, концентрировали реакционную систему при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением **75E** в виде коричневого маслянистого вещества (50 мг, выход 45%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 282,1 [M+1].

Стадия 5:

N-((2-(2-цианопиридин-4-ил)-6-(циклобутилметил)-4-фторфенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 75**)

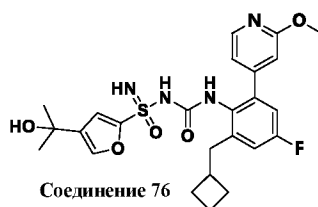
Последовательно добавляли **соединение 75F** (50 мг, 0,18 ммоль), триэтиламин (60 мкл, 0,43 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (30 мг, 0,1 ммоль) на ледяной бане. Проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **промежуточное соединение 2** (55 мг, 0,17 ммоль) и метоксид натрия (10 мг, 0,18 ммоль) и кипятили смесь при температуре обратной конденсации, и проводили взаимодействие в течение 1 часа. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и добавляли дихлорметан (10 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли

органический растворитель. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии с получением **соединения 75** в виде белого твердого вещества (40 мг, 43%, СВЭЖХ: 97,73%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,76 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68–7,52 (m, 4H), 7,21–7,12 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 2,67 (d, 2H), 2,60–2,54 (m, 1H), 2,03–1,95 (m, 2H), 1,87–1,76 (m, 2H), 1,76–1,60 (m, 2H), 1,38 (d, 6H); ЖХМС m/z = 512,1 [M+1].

Пример 76

N-((2-(циклобутилметил)-4-фтор-6-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 76**)



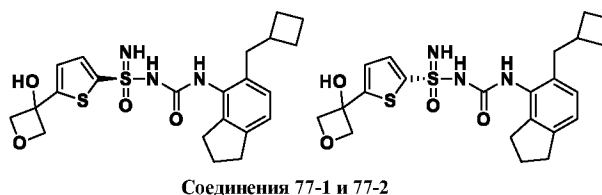
Для синтеза **соединения 76** обращались к способу получения **соединения 75**.

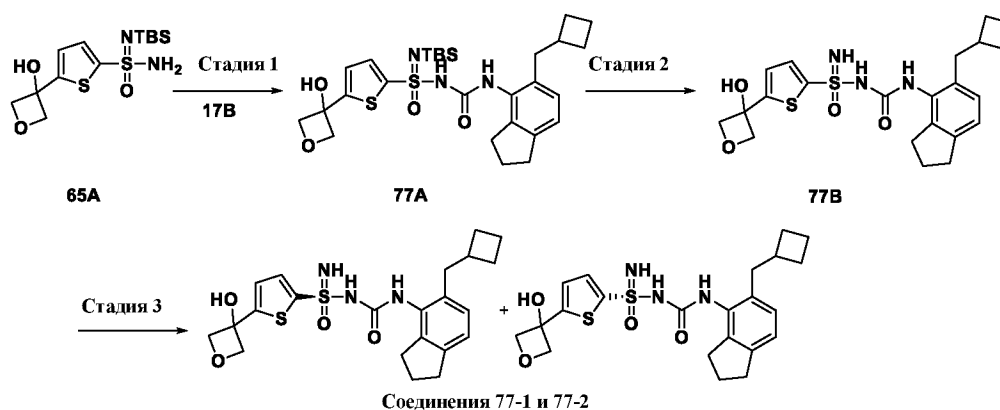
Получали **соединение 76** в виде белого твердого вещества (70 мг, выход 30%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,71–7,53 (m, 4H), 7,08–7,00 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,80–2,56 (m, 3H), 2,00 (t, 2H), 1,81 (q, 2H), 1,75–1,60 (m, 2H), 1,40 (s, 6H); ЖХМС m/z = 517,2 [M+1].

Пример 77

(*R*)- и (*S*)-*N*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонимидамид





Стадия 1:

N-((*трет*-бутилдиметилсилил)-*N*-((5-((*S*)-1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонимид (77A)

Последовательно добавляли **17B** (288 мг, 1,44 ммоль), триэтиламин (174 мг, 1,772 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (171 мг, 0,57 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **соединение 65A** (500 мг, 1,44 ммоль) и гидрид натрия (115 мг, 2,87 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, получали соединение **77A** и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС m/z (ИЭР) = 576,2 $[M+1]$.

Стадия 2:

N-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонимид (**77B**)

В реакционную систему, полученную на предыдущей стадии, добавляли фторид тетрабутиламмония (6 мл, 6 ммоль, 1 М/ТГФ) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, промывали один раз 1 М разбавленной HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали

и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 50%) с получением **77В** в виде прозрачного твердого вещества (231 мг, 34,9%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 462,1 $[M+1]$.

Стадия 3:

(*R*)- и (*S*)-*N*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (**соединения 77-1 и 77-2**)

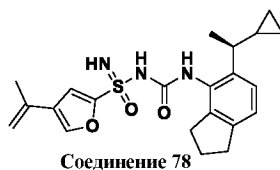
Разделяли **77В** путем СФХ с получением **соединения 77-1** (89 мг, выход 38,5%, R_T = 19,784 мин, э.и. %: 99,99%) и **соединения 77-2** (83 мг, выход 35,9%, R_T = 21,782 мин, э.и. %: 99,99%). Хиральная ВЭЖХ (OZ) подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная/конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200–400 нм.

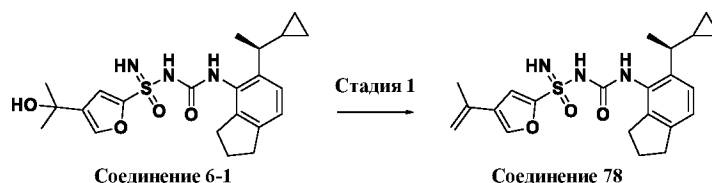
Соединение 77-1: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,27 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,77 (d, 2H), 4,68 (d, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,03 – 1,84 (m, 4H), 1,75 (dd, 2H), 1,65 – 1,54 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 1H); ЖХМС m/z = 462,1 $[M+1]$.

Соединение 77-2: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,28 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,78 (d, 2H), 4,68 (d, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,58 (d, 2H), 1,99 – 1,84 (m, 4H), 1,81 – 1,70 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,28 – 1,19 (m, 1H); ЖХМС m/z = 462,1 $[M+1]$.

Пример 78

(*R*_S,*S*_C)- или (*S*_S,*S*_C)-*N*-((5-((*S*)-1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(проп-1-ен-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 78**)





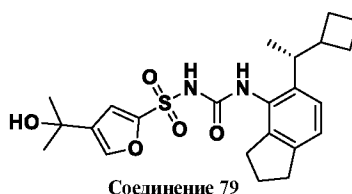
Стадия 1:

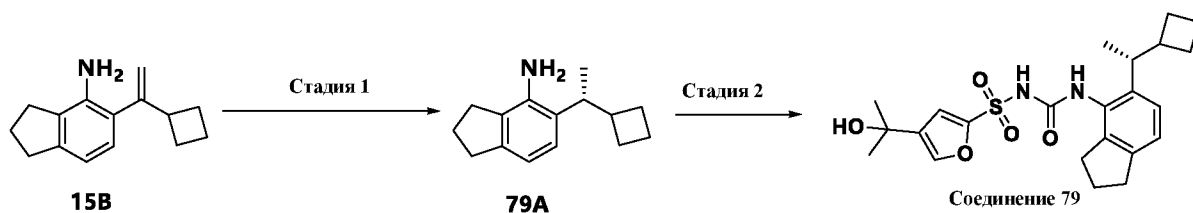
Растворяли **соединение 6-1** (435 мг, 1,01 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) в 100 мл круглодонной колбе и добавляли реагент Берджесса (481 мг, 2,02 ммоль) на ледяной бане. Проводили взаимодействие в реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и добавляли этилацетат для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии с получением **соединения 78** в виде белого твердого вещества (121 мг, выход 32,1%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 11,721 мин).

Соединение 78: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,71–2,61 (m, 2H), 2,26–2,19 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,94–1,84 (m, 2H), 1,06 (d, 3H), 0,98–0,91 (m, 1H), 0,52–0,39 (m, 1H), 0,23–0,18 (m, 1H), 0,14–0,08 (m, 1H), 0,05–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 374,1 $[\text{M}+1]$.

Пример 79

(*R*)-*N*-((5-(1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 79**)





Стадия 1:

(*R*)-5-(1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**соединение 79A**)

Добавляли **соединение 15B** (2 г, 9,4 ммоль) в ДХМ (20 мл) в автоклаве, а затем добавляли катализатор [(*R*)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,11-бинафтил]диацетат рутения (316 мг, 0,38 ммоль). После завершения добавления и трехкратной продувки водородом плотно закрывали и герметизировали автоклав. 3 раза продували водородом, нагнетали водород до достижения показания 12 атм на манометре автоклава, а затем проводили взаимодействие в реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали реакционную систему и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 15:1) с получением **79A** в виде коричневатой-желтой жидкости (1,4 г, выход 70%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 216,2 [$M+1$].

Стадия 2:

(*R*)-*N*-((5-(1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 79**)

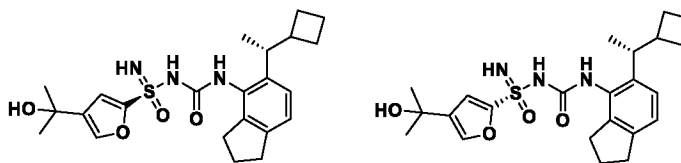
Добавляли **соединение 79A** (100 мг, 0,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) в атмосфере азота, а затем добавляли триэтиламин (63,6 мг, 0,58 ммоль). Добавляли трифосген (69 мг, 0,19 ммоль) на ледяной бане и нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации при 70°C, проводили взаимодействие в течение 1 часа, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (76 мг, 0,47 ммоль) и метоксид натрия (50 мг, 0,94 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при 70°C в течение 1 часа. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (50 мл) и добавляли ЭА (40 мл) для экстракции. Промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением **79** в виде белого

твёрдого вещества (35 мг, чистота 98,98%, выход 16,9%, э.и. %: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 12,817 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,81 (dd, 3H), 2,63–2,54 (m, 2H), 2,46–2,37 (m, 1H), 2,10–1,98 (m, 1H), 1,96–1,85 (m, 2H), 1,75–1,54 (m, 4H), 1,38 (s, 1H), 1,37–1,29 (m, 6H), 0,93 (d, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 447,2 [M+1].

Пример 80

(*R*_S)- и (*S*_S)-*N*-((5-((*R*)-1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединения 80-1 и 80-2**)



Соединения 80-1 и 80-2

Для синтеза **соединений 80-1 и 80-2** обращались к способу получения **соединений 21-1 и 21-2**; **соединение 80-1** (110 мг, RT = 12,702 мин, э.и. %: 99,47%) и **соединение 80-2** (106 мг, RT = 15,822 мин, э.и. %: 99,40%). Хиральная ВЭЖХ (OZ) подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм.

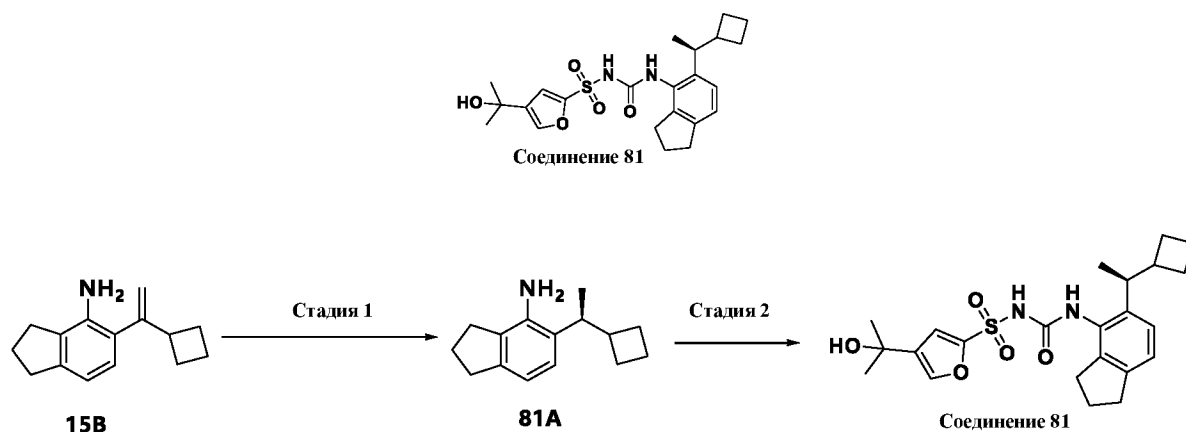
Соединение 80-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 8,32 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,08 (s, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,44–2,35 (m, 1H), 2,12–1,97 (m, 1H), 1,98–1,85 (m, 2H), 1,73–1,61 (m, 3H), 1,57 (t, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,37 (s, 6H), 0,94 (d, 3H); ЖХМС m/z = 446,2 [M+1].

Соединение 80-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 8,34 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,43 (s, 1H), 2,11–

2,00 (m, 1H), 1,98–1,85 (m, 2H), 1,75–1,63 (m, 3H), 1,58 (d, 1H), 1,45 (dd, 1H), 1,38 (s, 6H), 0,95–0,87 (m, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 446,2 $[M+1]$.

Пример 81

(*S*)-*N*-((5-(1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 81**)



Стадия 1:

(*R*)-5-(1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**соединение 81А**)

Добавляли **соединение 15В** (3,3 г, 15,5 ммоль) в ДХМ (20 мл) в автоклаве, а затем добавляли катализатор [(*S*)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,11-бинафтил]диацетат рутения (521 мг, 0,62 ммоль). После завершения добавления и трехкратной продувки H_2 плотно закрывали и герметизировали автоклав. 3 раза продували водородом, нагнетали водород до достижения показания 12 атм на манометре автоклава, а затем проводили взаимодействие в реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали реакционную систему и смешивали остаток с силикагелем. Проводили колоночную хроматографию (ПЭ/ЭА = 6%) с получением **соединения 81А** в виде коричневатой-желтой жидкости (1,6 г, чистота 99,0%, выход 53%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 216,2 $[M+1]$.

Стадия 2:

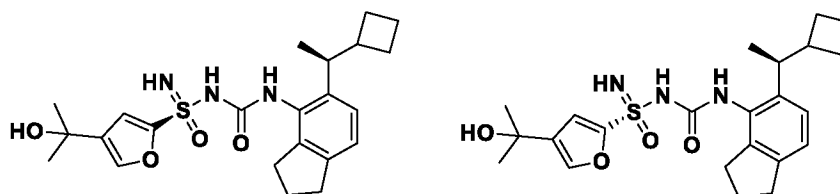
(*S*)-*N*-((5-(1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 81**)

Добавляли соединение **81A** (100 мг, 0,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) в атмосфере азота, а затем добавляли триэтиламин (63,6 мг, 0,58 ммоль). Добавляли трифосген (69 мг, 0,19 ммоль) на ледяной бане и нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации при 70°C, проводили взаимодействие в течение 1 часа, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **2e** (76 мг, 0,47 ммоль) и метоксид натрия (50 мг, 0,94 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при 70°C в течение 1 часа. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (50 мл) и добавляли этилацетат (40 мл) для экстракции. Промывали органическую фазу насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением **81** в виде белого твердого вещества (74 мг, чистота 97,50%, выход 35,7%, э.и.%: 95,0%, хиральная ВЭЖХ (OZ); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 11,801 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,80 (t, 3H), 2,59 (dd, 2H), 2,42 (dd, 1H), 2,10–1,98 (m, 1H), 1,96–1,85 (m, 2H), 1,75–1,54 (m, 4H), 1,38 (s, 1H), 1,36 (s, 6H), 0,93 (d, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 447,2 [M+1].

Пример 82

(*R*_S,*S*_C)- и (*S*_S,*S*_C)-*N*-((5-(1-циклобутилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид (**соединение 82**)



Соединения 82-1 и 82-2

Для синтеза соединений **82-1** и **82-2** обращались к способу получения соединений **21-1** и **21-2**. Соединение **82-1** (103 мг, RT = 12,68 мин, э.и.%: 99,39%) и соединение **82-2** (106 мг, RT = 16,028 мин, э.и.%: 99,99%). Хиральная ВЭЖХ (OZ) подвижная фаза:

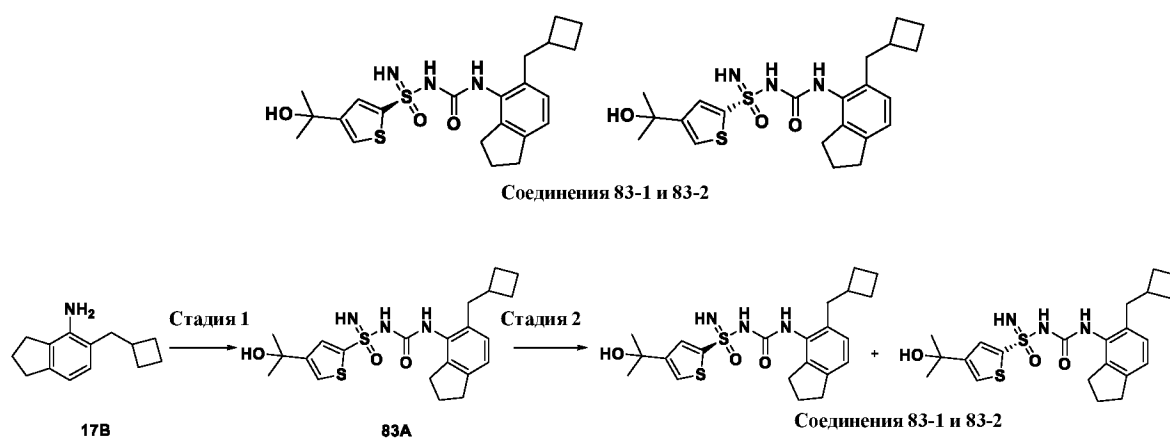
метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная/конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200–400 нм.

Соединение 82-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,32 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,08 (s, 1H), 2,89 (d, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,44–2,35 (m, 1H), 2,12–1,97 (m, 1H), 1,98–1,85 (m, 2H), 1,69 (dd, 3H), 1,57 (t, 1H), 1,43 (t, 1H), 1,37 (s, 6H), 0,94 (d, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 446,1 [M+1].

Соединение 82-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,34 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,44 (d, 1H), 2,11–2,00 (m, 1H), 1,98–1,85 (m, 2H), 1,75–1,63 (m, 3H), 1,62 (s, 1H), 1,51–1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 6H), 0,95–0,87 (m, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 446,1 [M+1].

Пример 83

(*R*_S)- и (*S*_S)-*N*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (**83A**)



Стадия 1:

N-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (**83A**)

Последовательно добавляли **17B** (400 мг, 1,99 ммоль), триэтиламин (242 мг, 2,39 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (237 мг, 0,796 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли

промежуточное соединение 4 (665 мг, 1,99 ммоль) и NaH (239 мг, 3,98 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. Через 12 часов добавляли фторид тетрабутиламмония (4 мл, 4,0 ммоль, 1 М/ТГФ) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединяли органические фазы, промывали один раз 1 М разбавленной HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (ацетонитрил/вода = 50%) с получением **83А** в виде прозрачного твердого вещества (352 мг, выход за две стадии: 41,3%).

Стадия 2:

(*R*_S)- и (*S*_S)-*N*-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид (**83А**)

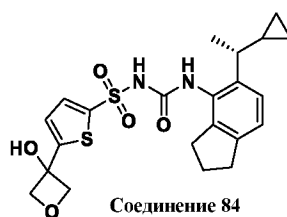
Разделяли **83А** путем СФХ с получением **соединения 83-1** (122 мг, выход 48,2%, RT = 7,322 мин, э.и.-%: 99,99%) и **соединения 83-2** (138 мг, выход 43,2%, RT = 7,978 мин, э.и.-%: 99,99%). Хиральная ВЭЖХ (OZ) подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная/конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200–400 нм.

Соединение 83-1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,20 (s, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,76–2,63 (m, 2H), 2,59 (d, 2H), 1,97–1,85 (m, 4H), 1,81–1,70 (m, 2H), 1,66–1,56 (m, 2H), 1,41 (d, 6H).

Соединение 83-2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,20 (s, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,73–2,63 (m, 2H), 2,59 (d, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,98–1,82 (m, 4H), 1,81–1,69 (m, 2H), 1,68–1,55 (m, 2H), 1,41 (d, 6H).

Пример 84

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-сульфонамид (**соединение 84**)

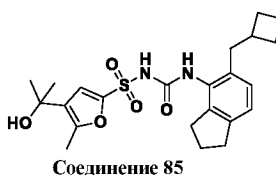


Для синтеза **соединения 84** обращались к способу получения **соединения 59**.
Соединение 84 (42 мг, выход 19,0%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,92 (d, 2H), 4,67 (d, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,59 (d, 2H), 2,07 (d, 1H), 1,97–1,80 (m, 2H), 1,05 (d, 3H), 0,96–0,82 (m, 1H), 0,47–0,35 (m, 1H), 0,20–0,10 (m, 1H), 0,09–0,00 (m, 1H), 0,00–0,10 (m, 1H). ЖХМС m/z (ИЭР) = 463,1 $[\text{M}+1]$.

Пример 85

N-((5-(циклобутилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамид (**соединение 85**)

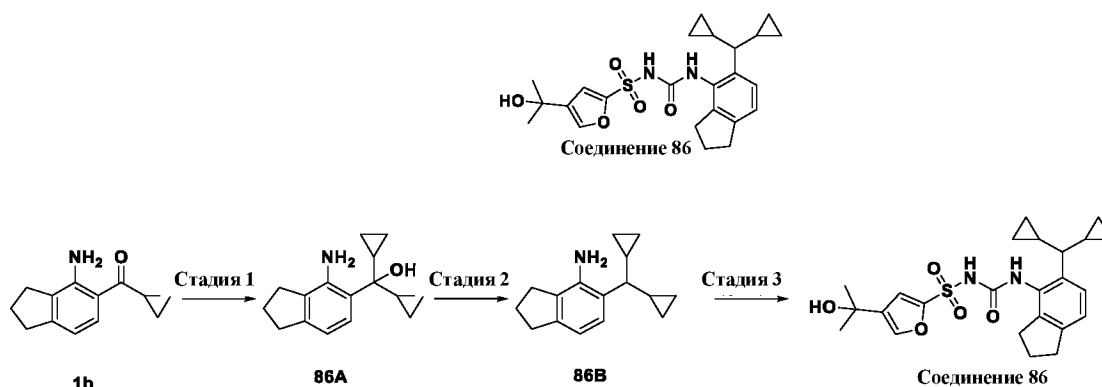


Для синтеза **соединения 85** обращались к способу получения **соединения 84**.
Соединение 85 (444 мг, R_T = 14,133 мин, выход 19,3%, э.и. %: 99,40%). Хиральная ВЭЖХ (OZ) подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная/конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200–400 нм.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,84 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,00 (s, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,73 (t, 1H), 2,81 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,00–1,84 (m, 4H), 1,76 (dd, 2H), 1,61 (dd, 2H), 1,37 (s, 6H); ЖХМС m/z = 447,2 $[\text{M}+1]$.

Пример 86

N-((5-(дидипропиломметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 86**)



Стадия 1:

(4-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)дициклопропилметанол (**86A**)

Добавляли соединение **1b** (5,0 г, 24,84 ммоль) в 250 мл трехгорлую колбу в атмосфере азота, а затем добавляли сухой тетрагидрофуран (25 мл) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную систему, пока она не становилась прозрачной, а затем охлаждали до 0°C на бане лед-соль. Медленно по каплям добавляли раствор бромида циклопропилмагния в тетрагидрофуране (75 мл, 1 М, 75 ммоль) и после завершения добавления по каплям нагревали реакционную систему до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (80 мл × 3) для экстракции. Объединяли слои в этилацетате, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением соединения **86A** в виде белого похожего на крем вещества (4,5 г, выход 74,4%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 226,3 [M-17].

Стадия 2:

5-(дициклопропилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-амин (**86B**)

Растворили соединение **86A** (2,0 г, 8,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) в 100 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до 0°C на бане лед-соль. Медленно добавляли трифторуксусную кислоту (9,4 г, 82,2 ммоль), поддерживали температуру и проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 30 минут. Добавляли триэтилсилан (4,8 г, 41,1 ммоль) и проводили взаимодействие в полученной реакционной системе при

комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 30:1) с получением соединения **86В** в виде беловатого твердого вещества (320 мг, выход 17,3%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 228,1 $[M+1]$.

Стадия 3:

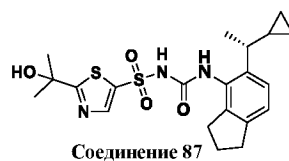
N-((5-(дициклопропилметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 86**)

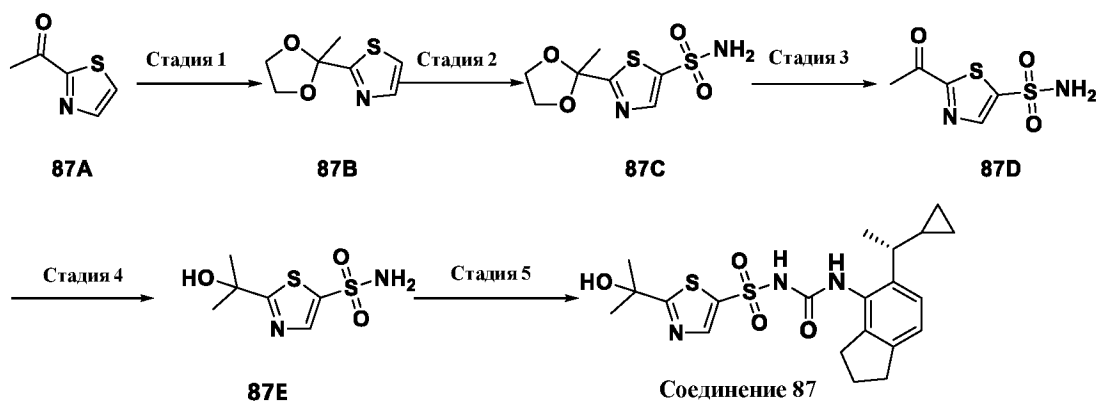
Для синтеза **соединения 86** обращались к способу получения **соединения 85**. **Соединение 86** (42 мг, 19,0%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,70–7,56 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,99–1,83 (m, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,36 (s, 6H), 1,07–0,92 (m, 2H), 0,49–0,36 (m, 2H), 0,23–0,08 (m, 4H), 0,01 (s, 2H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 459,2 $[M+1]$.

Пример 87

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид (**соединение 87**)





Стадия 1:

2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол (**87B**)

Растворяли соединение **87A** (50,0 г, 393,7 ммоль) в толуоле (600 мл) в 1 л трехгорлой колбе в атмосфере азота и добавляли моногидрат *n*-толуолсульфокислоты (7,48 г, 39,3 ммоль) и этиленгликоль (50 мл) при комнатной температуре. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 16 часов. После завершения реакции охлаждали реакционную систему до комнатной температуры, промывали водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении с получением соединения **87B** в виде бледно-желтой жидкости (62 г, 92%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ = 7,78 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,09-4,05 (m, 2H), 4,01-3,97 (m, 2H), 1,76 (s, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 172,0 $[\text{M}+1]$.

Стадия 2:

2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид (**87C**)

Растворяли соединение **87B** (10,0 г, 58,48 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) в 1 л трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до -70°C на бане сухой лед-этанол. Медленно по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М в ТГФ, 26 мл, 64,33 ммоль). Проводили взаимодействие в реакционной системе при -70°C в течение 30 минут. Затем добавляли триэтилендиамин-бис(диоксид серы) (14,1 г, 58,48 ммоль) и медленно нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 1 часа после завершения добавления. Затем охлаждали реакционную систему до 0°C и медленно добавляли NCS (23,4 г, 175,4 ммоль).

Проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 4 часов, а затем охлаждали до -10°C или менее и медленно непрерывно нагнетали газообразный аммиак в течение 1 часа. После завершения реакции нагревали реакционную систему до комнатной температуры, промывали водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл $\times$ 3). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 4:1) с получением **соединения 87C** в виде желтого твердого порошка (6,0 г, 41%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,14 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 4,1 до 4,07 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 2H), 1,72 (s, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 251,0 $[\text{M}+1]$.

Стадия 3:

2-ацетилтиазол-5-сульфонамид (**87D**)

Растворяли соединение **7c** (6 г, 24,00 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) в 250 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота, добавляли концентрированную хлороводородную кислоту (2 мл) при перемешивании и нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие в течение 4 часов на масляной бане. После завершения реакции охлаждали реакционную систему до комнатной температуры. Медленно добавляли водный раствор бикарбоната натрия (60 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (50 мл $\times$ 3) для экстракции. Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении с получением соединения **87D** в виде бледно-желтого твердого порошка (4,4 г, выход 90%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,41 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 2,65 (s, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 207,0 $[\text{M}+1]$.

Стадия 4:

2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид (**87E**)

Растворяли соединение **87D** (4,4 г, 21,35 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) в 100 мл трехгорлой колбе в атмосфере азота и охлаждали раствор до -15°C на бане лед-соль. Медленно по каплям добавляли бромид метилмагния (21 мл, 3 M, 64,08 ммоль). После

завершения добавления по каплям нагревали реакционную систему до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение ночи. После завершения реакции добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (40 мл $\times$ 3) для экстракции. Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:2) с получением **87E** в виде белого твердого порошка (4 г, выход 85%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,00 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 1,50 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 223,0 [M+1].

Стадия 5:

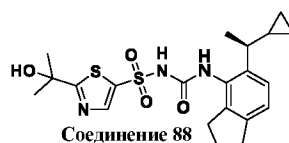
(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид (**соединение 87**)

Последовательно добавляли **промежуточное соединение 8** (90 мг, 0,447 ммоль), триэтиламин (63 мг, 0,627 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (44 мг, 0,149 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **соединение 87E** (90 мг, 0,405 ммоль) и метоксид натрия (43,78 мг, 0,81 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 87** в виде белого твердого порошка (90 мг, выход 50%, э.и.%: 99,99%, хиральная ВЭЖХ (ОХ-3); подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200 нм; конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 400 нм; RT = 29,459 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,74 (s, 1H), 7,11 (ушир., 2H), 7,07 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,07 (d, 3H), 0,93-0,88 (m, 1H), 0,43-0,38 (m, 1H), 0,19-0,13 (m, 1H), 0,06-0,00 (m, 2H); ЖХМС m/z = 450,0 [M+1].

Пример 88

(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид (**соединение 88**)

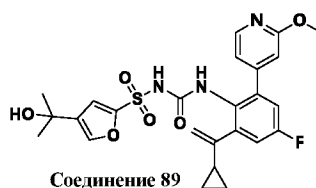


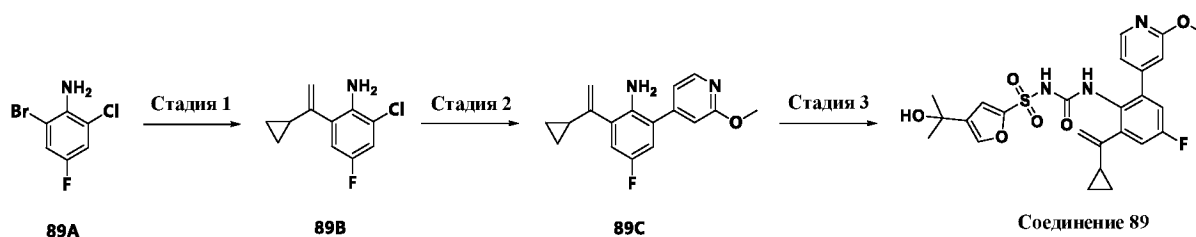
Для синтеза **соединения 88** обращались к способу получения **соединения 87**. Получали **соединение 88** в виде белого твердого порошка (100 мг, выход 55%, RT = 31,834 мин, э.и. %: 96,42%). Хиральная ВЭЖХ (ОХ-3) подвижная фаза: метанол; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 2 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная/конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200–400 нм.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 7,76 (s, 1H), 7,11 (ушир., 2H), 7,07 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,07 (d, 3H), 0,93-0,88 (m, 1H), 0,43-0,38 (m, 1H), 0,19-0,13 (m, 1H), 0,06-0,00 (m, 2H); ЖХМС m/z = 450,0 [M+1].

Пример 89

N-((2-(1-циклопропилвинил)-4-фтор-6-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 89**)





Стадия 1:

2-хлор-6-(1-циклопропилвинил)-4-фторанилин (**89B**)

Последовательно добавляли **89A** (8,66 г, 38,56 ммоль), 2-(1-циклопропилвинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (9,73 г, 50,13 ммоль), фосфат калия (10,61 г, 77,12 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (4,23 г, 5,784 ммоль) и смесь 1,4-диоксан/вода (120/40 мл) в 250 мл трехгорлую колбу в атмосфере азота, а затем нагревали реакционную систему до 100°C и проводили взаимодействие в течение 6 часов. Добавляли воду для гашения реакции и добавляли ЭА (100 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии с получением **89B** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (5,4 г, 66%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 212,0 [M+1].

Стадия 2:

2-(1-циклопропилвинил)-4-фтор-6-(2-метоксипиридин-4-ил)анилин (**89C**)

Последовательно добавляли **89B** (500 мг, 2,37 ммоль), (2-метоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту (544 мг, 3,55 ммоль), фосфат калия (1,51 г, 7,10 ммоль), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (260 мг, 0,355 ммоль) и ДМФА (15 мл) в 250 мл трехгорлую колбу в атмосфере азота, а затем нагревали реакционную систему до 110°C и проводили взаимодействие в течение 6 часов. Добавляли воду для гашения реакции и добавляли ЭА (100 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии с получением **89C** в виде бледно-желтого маслянистого вещества (180 мг, 12%).

ЖХМС m/z = 285,1 [M+1].

Стадия 3:

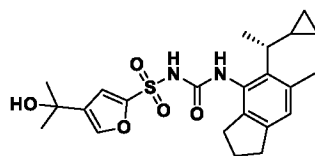
N-((2-(1-циклопропилвинил)-4-фтор-6-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 89**)

Последовательно добавляли **89С** (180 мг, 0,633 ммоль), триэтиламин (77 мг, 0,76 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, а затем добавляли трифосген (75 мг, 0,253 ммоль) на ледяной бане. Нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации, проводили взаимодействие в течение 2 часов, а затем фильтровали для удаления твердых веществ. В фильтрат добавляли **соединение 2е** (130 мг, 0,633 ммоль) и метоксид натрия (69 мг, 1,27 ммоль) и проводили взаимодействие в смеси при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и добавляли ДХМ (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением **соединения 89** в виде белого твердого порошка (92 мг, 27,6%).

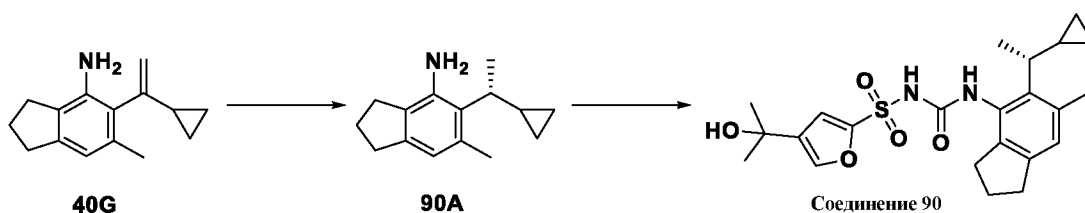
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 11,27 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,40–6,31 (m, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,54 (tt, 1H), 1,37 (d, 6H), 0,88–0,77 (m, 2H), 0,59–0,48 (m, 2H); ЖХМС *m/z* (ИЭР) = 516,2 [M+1].

Пример 90

(*R*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 90**)



Соединение 90

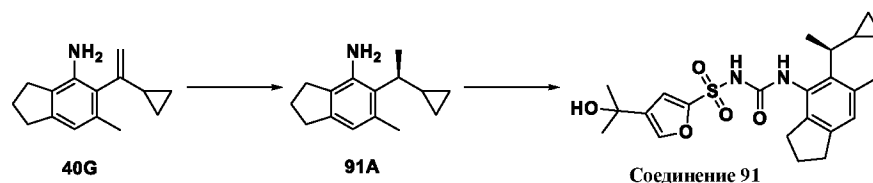
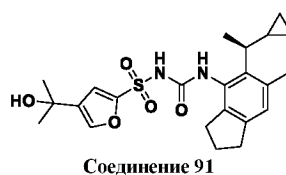


Для синтеза **соединения 90** обращались к способу получения **соединения 81**; получали **соединение 90** в виде беловатого твердого вещества (8,3 мг, выход 12,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,80 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,99 (d, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18–2,13 (m, 1H), 1,96–1,90 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,96–0,90 (m, 1H), 0,50–0,41 (m, 1H), 0,23–0,18 (m, 1H), 0,10–0,06 (m, 1H), 0,06–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z = 447,2 [M+1].

Пример 91

(*S*)-*N*-((5-(1-циклопропилэтил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонамид (**соединение 91**)

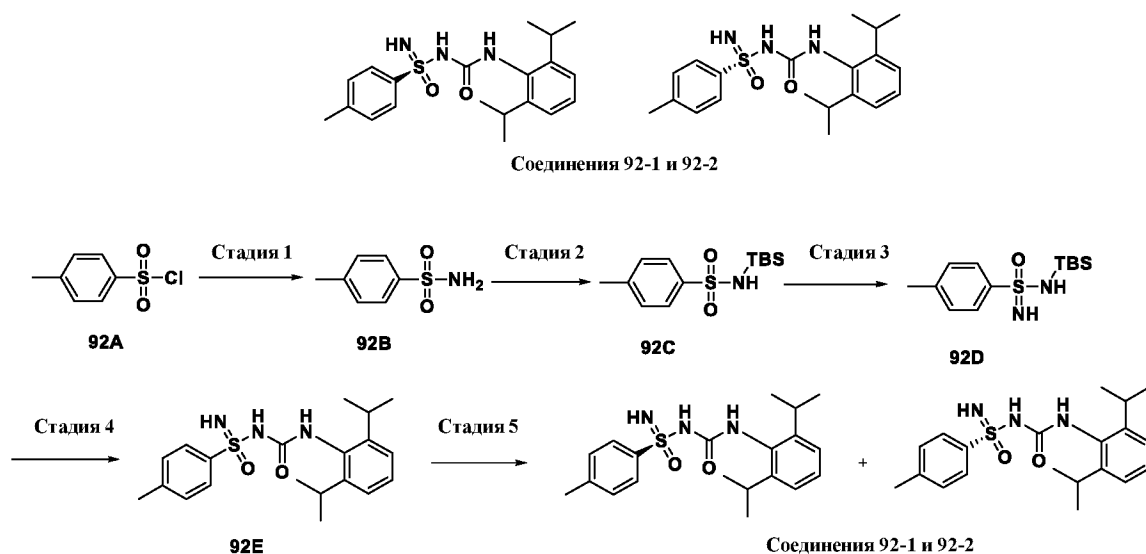


Для синтеза **соединения 91** обращались к способу получения **соединения 81**; получали **соединение 91** в виде беловатого твердого вещества (11,7 мг, выход 12,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7,84 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18–2,13 (m, 1H), 1,96–1,90 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,11 (d, 3H), 0,96–0,90 (m, 1H), 0,50–0,41 (m, 1H), 0,23–0,18 (m, 1H), 0,10–0,06 (m, 1H), 0,06–0,01 (m, 1H); ЖХМС m/z = 447,2 [M+1].

Пример сравнения 1

*R*_S- и *S*_S-*N*-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-метилбензолсульфонимидамид (соединения 92-1 и 92-2)



Стадия 1:

4-метилбензолсульфонамид (**92B**)

Последовательно добавляли **соединение 92A** (10,0 г, 52,4 ммоль) и ацетон (100 мл) в 250 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и медленно по каплям добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната аммония (16,6 г, 209,8 ммоль) при комнатной температуре. Проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, концентрировали реакционную систему для удаления части ацетона, а затем экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного продукта **92B** в виде белого твердого вещества (12,2 г, чистота: 70%, выход 95,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 7,70 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,27 (s, 2H), 2,37 (s, 3H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 172,2 [M+1].

Стадия 2:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-метилбензолсульфонамид (**92C**)

Последовательно добавляли **соединение 92В** (12,2 г, 71,2 ммоль) и сухой тетрагидрофуран (200 мл) в 500 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и медленно добавляли гидрид натрия (3,93 г, 163,9 ммоль) на ледяной бане. Перемешивали реакционную систему в течение 0,5 часа, а затем медленно по каплям добавляли раствор *трет*-бутилдиметилхлорсилана (16,1 г, 106,9 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (40 мл) на ледяной бане. Перемешивали реакционную систему в течение 10 минут, нагревали до комнатной температуры и проводили взаимодействие в течение 2 часов. После завершения реакции, определенного с помощью ЖХМС, добавляли ледяную воду (200 мл) для гашения реакции и концентрировали реакционную систему для удаления части тетрагидрофурана, а затем экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении с получением **92С** в виде белого твердого вещества (15,0 г, выход 73,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7,68 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 2,37 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,08 (s, 6H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 286,4 $[\text{M}+1]$.

Стадия 3:

N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-метилбензолсульфонимидамид (**92D**)

Последовательно добавляли трифенилфосфин (15,1 г, 57,8 ммоль), гексахлорэтан (16,1 г, 68,3 ммоль) и трихлорметан (300 мл) в 500 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и нагревали реакционную систему до температуры обратной конденсации и проводили взаимодействие при 85°C в течение 1,0 часа, а затем охлаждали до комнатной температуры. Медленно по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (10,8 г, 84,0 ммоль) на ледяной бане. Перемешивали реакционную систему в течение 10 минут и медленно по каплям добавляли раствор **соединения 92С** (15 г, 52,5 ммоль) в трихлорметане (50 мл) на ледяной бане. Перемешивали реакционную систему в течение 0,5 часа и нагнетали газообразный аммиак на ледяной бане в течение 1 часа. Затем проводили взаимодействие в реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду и отделяли органическую фазу, а затем экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли органический растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии

(петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением **92D** в виде белого твердого вещества (13,0 г, выход 86,9%).

ЖХМС m/z (ИЭР) = 285,5 [M+1].

Стадия 4:

N-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-метилбензолсульфонимидамид (**92E**)

Последовательно добавляли **соединение 92D** (7 г, 24,6 ммоль) и сухой тетрагидрофуран (300 мл) в 1000 мл круглодонную колбу в атмосфере азота и добавляли гидрид натрия (1,4 г, 56,5 ммоль) на ледяной бане. Проводили взаимодействие в реакционной системе в течение 1 часа и медленно по каплям добавляли раствор 2-изоцианато-1,3-диизопропилбензола (5,0 г, 24,6 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) на ледяной бане. Проводили взаимодействие в реакционной системе при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции, определенного с помощью ЖХМС, медленно по каплям добавляли фторид тетрабутиламмония (49 мл, 49,2 ммоль, 1 М/ТГФ). Проводили взаимодействие в реакционной системе в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ, реакционную систему выливали в воду и добавляли этилацетат (200 мл). Фильтровали органическую фазу и один раз суспендировали фильтрат (петролейный эфир/этилацетат = 10/1), а затем фильтровали и промывали осадок один раз метанолом с получением **92E** в виде белого твердого вещества (5,0 г, выход 54,4%).

Стадия 5:

*R*_S- и *S*_S-*N*-((2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-метилбензолсульфонимидамид (**соединения 92-1 и 92-2**)

Разделяли **92E** путем СФХ с получением **соединения 92-1** (190 мг, выход 47,5%, R_T = 8,037 мин, э.и.%.: 100,00%) и **соединения 92-2** (182 мг, выход 45,5%, R_T = 11,043 мин, э.и.%.: 99,53%). Хиральная ВЭЖХ (OZ) подвижная фаза: *n*-гексан/этанол = 90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); расход: 1 мл/мин; канал сигнала в детекторе: 215 нм, 4,8 нм; начальная/конечная длина волны в диодно-матричном детекторе: 200–400 нм.

Соединение 92-1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,13–8,08 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (s, 3H), 7,15 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,07 (d, 12H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 374,5 [M+1].

Соединение 92-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,09 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (s, 3H), 7,14 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,12–2,98 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,09 (t, 12H); ЖХМС m/z (ИЭР) = 374,5 [M+1].

Примеры биологических исследований

1. Культивирование клеток ТНР-1

Культивировали клеточную линию моноцитов человека ТНР-1 (ATCC® TIB-202TM) в питательной среде RPMI-1640, содержащей 10% ЭБС, 1 мМ виноградную кислоту, 0,05 мМ β -меркаптоэтанол и 1% двойного антитела в условиях культивирования при 37°C и 5% CO_2 .

2. Обнаружение пироптоза клеток ТНР-1

Проводили подсчет клеток, высевали клетки ТНР-1 в 96-луночный планшет в количестве 50000 на лунку и добавляли 20 нМ ФМА для индукции пироптоза при 37°C/5% CO_2 в течение 48 часов. Затем отбрасывали питательную среду и добавляли 100 мкл бессывороточной среды RPMI-1640, содержащей 1 мкг/мл ЛПС. Добавляли 5 мкл соединения или растворителя в качестве контроля и последовательно разбавляли в 3 раза от максимальной концентрации 10 мкМ, получали градиент из 10 концентраций. Инкубировали смеси при 37°C/5% CO_2 в течение 3 часов. После инкубации центрифугировали смеси при 300 g в течение 5 минут и отбрасывали питательную среду. Проводили исследование пироптоза согласно конкретным стадиям, описанным в инструкциях к набору для исследования инфламماسомы Caspase-Glo® 1. Вычисляли IC_{50} при помощи программного обеспечения GraphPad Prism7.0. Результаты показаны в таблице 1.

Таблица 1

Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}
1	В	2	А
3	В	4	В
5	А	6-1	А

6-2	B	7	A
8-1	A	8-2	C
15	B	16	A
17	B	18-1	C
18-2	A	19-1	D
19-2	B	20-2	B
21-1	A	22	A
23	B	24-1	B
24-2	A	25-1	A
25-2	B	26	D
28	C	29	B
30	D	31-1	B
31-2	A	32-1	D
32-2	A	33	B
34-1	E	34-2	A
35	D	36-1	A
36-2	D	37	B
38-1	A	38-2	D
39-1	A	39-2	D
40	D	41	A
42-1	B	42-2	A
43	C	44-2	A
45	B	46-1	B
46-2	B	47	C
48-1	B	48-2	D
49-1	B	50-1	C
51-2	E	52-1	D
53-2	B	54-1	D
54-2	B	55-1	B
57	D	58	D
59	C	60	B
61	D	62	A
63	B	64	B
65C	B	68	B
70-1	A	70-2	D
71	B	72	B
73-1	A	73-2	D
74-1	A	74-2	D
79	B	80-1	B
80-2	A	81	D
82-1	B	82-2	D
83A	A	86	C
87	A	88	B

90	B	92-1 (контроль 1)	F
92-2 (контроль 2)	F		

Примечание: $A \leq 0,1$ мкМ; $0,1$ мкМ $< B \leq 0,5$ мкМ; $0,5$ мкМ $< C \leq 1$ мкМ; 1 мкМ $< D \leq 5$ мкМ; 5 мкМ $< E \leq 10$ мкМ; $F > 10$ мкМ

Результаты показывают, что соединения, описанные в настоящем документе, могут эффективно ингибировать пироптоз клеточной линии моноцитов человека THP-1.

3. Исследование высвобождения IL-1 β в МКПК человека

Помещали 5 мл человеческой венозной цельной крови от здорового донора в пробирку с Li-гепарином. Выделяли МКПК и инкубировали в питательной среде, содержащей 10 нг/мл ЛПС, при 37°C/5% CO₂ в течение 3 часов. Помещали клетки в 96-луночный планшет в объеме 50 мкл на лунку. В каждую лунку добавляли 25 мкл соединения или растворителя в качестве контроля и последовательно разбавляли в 3 раза от максимальной концентрации 10 мкМ, получали градиент из 8 концентраций. Инкубировали смеси в течение 0,5 часа. В каждую лунку добавляли 25 мкл АТФ в конечной концентрации 5 мМ и инкубировали полученные смеси в течение 1 часа. После инкубации центрифугировали смеси при 1500 об./мин в течение 20 минут и собирали надосадочные жидкости для определения уровня экспрессии IL-1 β при помощи ELISA (BD, набор II ELISA для IL-1 β человека, кат.№ 557953). Вычисляли IC₅₀ при помощи программного обеспечения GraphPad Prism7.0. Результаты, показанные в таблице 2, указывают, что: соединения, описанные в настоящем документе, понижают регуляцию высвобождения зрелого IL-1 β , ингибируя активность каспазы-1, и IC₅₀ составляет < 50 нМ.

Таблица 2.

Соединение	IC₅₀, нМ	Соединение	IC₅₀, нМ
7	41,1	8-1	26,3
9	25,6	18-2	11,2
21-1	26,2	23	5
24-2	17,4	29	18,5
31-2	25	32-2	28,9
39-1	31,7	41	5
42-1	18,5	42-2	3,2
43	11,6	44-2	16,3
80-2	14,8	82-1	5,2
87	40,36		

4. Исследование высвобождения ФНО α в МКПК человека

Помещали 5 мл человеческой венозной цельной крови от здорового донора в пробирку с Li-гепарином. Выделяли МКПК и помещали в 96-луночный планшет в объеме 50 мкл на лунку. В каждую лунку добавляли 25 мкл соединения или растворителя в качестве контроля и последовательно разбавляли в 5 раз от максимальной концентрации 10 мкМ, получали градиент из 9 концентраций. Инкубировали смеси при 37°C/5% CO₂ в течение 24 часов. В каждую лунку добавляли 25 мкл ЛПС в конечной концентрации 100 нг/мл. В каждую лунку добавляли 25 мкл АТФ в конечной концентрации 5 мМ и инкубировали полученные смеси в течение 1,5 часа. После инкубации центрифугировали смеси при 1500 об./мин в течение 20 минут и собирали надосадочные жидкости для определения уровня экспрессии ФНО α при помощи ELISA (BD, набор II ELISA для ФНО α человека, кат.№ 555212). Вычисляли IC₅₀ при помощи программного обеспечения GraphPad Prism7.0. Результаты показывают, что соединения, описанные в настоящем документе, не понижают регуляцию экспрессии ФНО в МКПК, индуцированную ЛПС, и IC₅₀ составляет > 10 мкМ.

5. Исследование фармакокинетики соединений у крыс

Прекращали здоровым взрослым крысам SD с массой тела 180–220 г доступ к корму (оставляли свободный доступ к воде) на ночь и делили на группу с введением в хвостовую вену и группу с введением внутрь желудка. В группе с введением в хвостовую вену собирали 0,1 мл крови из орбитального венозного сплетения перед введением и через 5 минут, 15 минут, 0,5 часа, 1 час, 2 часа, 4 часа, 8 часов, 12 часов и 24 часа после введения и отделяли плазму путем центрифугирования при 4°C в течение 5 мин и хранили при -20°C для исследования. В группе с введением внутрь желудка собирали 0,1 мл крови из орбитального венозного сплетения перед введением и через 5 минут, 15 минут, 0,5 часа, 1 час, 2 часа, 4 часа, 8 часов, 12 часов и 24 часа после введения, процедуры последующей обработки были такими же, как и для группы с инъекцией в хвостовую вену. Определяли концентрацию исходного лекарственного средства в плазме способом ЖХ-МС/МС. Результаты показаны в таблице 3.

Таблица 3

Пример	Способ введения	Дозировка (мг/кг)	C _{max} (нг/мл)	AUC (нг·ч/мл)	t _{1/2} (ч)	Cl (мл/мин/кг)	V _{ss} (мл/кг)	F%
Контроль 3	в.в.	1	-	1395	0,46	14,2	402	-
	п.о.	10	1927	5079	2,1	-	-	36,4
8-1	в.в.	1	-	2557	0,74	6,8	296	-
	п.о.	10	6397	14367	2,4	-	-	56,2
8-2	в.в.	1	-	2170	2,0	7,8	656	-
	п.о.	10	6190	14484	3,4	-	-	66,7
6-1	в.в.	1	-	6312	1,6	2,7	260	-
	п.о.	10	13900	41521	2,5	-	-	65,8
6-2	в.в.	1	-	1657	1,5	10,2	781	-
	п.о.	10	4073	10920	2,8	-	-	65,9
18-1	в.в.	1	-	2226	2,2	7,59	845	-
	п.о.	10	9867	20153	2,9	-	-	90,5
18-2	в.в.	1	-	3691	0,86	5,6	346	-
	п.о.	10	16600	28427	3,1	-	-	77,6
21-1	в.в.	1	-	2404	0,65	7,4	371	-
	п.о.	10	12717	37246	2,3	-	-	155
42-2	в.в.	1	-	1984	0,79	8,6	503	-
	п.о.	10	8497	17301	2,1	-	-	87,2
44-2	в.в.	1	-	1622	0,93	10,5	537	-
	п.о.	10	6377	14460	2,4	-	-	89,1
82-1	в.в.	1	-	2228	0,70	11,2	379	-
	п.о.	10	5883	16478	2,3	-	-	74,0
36-1	в.в.	1	-	14614	3,9	1,3	220	-
	п.о.	10	33467	143938	2,9	-	-	98,5
38-1	в.в.	1	-	2112	2,2	8,2	679	-
	п.о.	10	13267	38823	3,1	-	-	184

В качестве контроля 3 использовали 1-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*симм*-индацен-4-ил)-3-[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)фуран-2-сульфонил]мочевину, полученную согласно способу получения соединения 1, описанному в SYNTHETIC COMMUNICATIONS, том 33, №12, стр.2029–2043, 2003.

Результаты показывают, что соединения, описанные в настоящем документе, имеют улучшенные характеристики фармакокинетики по сравнению с контрольными соединениями.

6. Фармакодинамические модели дорсального воздушного мешка у крыс

Приобретали здоровых самцов крыс SD с массой тела 180–220 г и создавали модели дорсального воздушного мешка у крыс после их адаптивного кормления. На 1 день, 4 день и 7 день моделирования вводили подкожную инъекцию 20 мл стерильного

воздуха в спину крыс при помощи инъекционных игл и сохраняли воздушный мешок в надутом состоянии. На 8 день внутрь желудка вводили 50 мг/кг соединения или контрольного носителя. В дорсальный воздушный мешок вводили инъекцию 5 мл 1% суспензии урата натрия и через 5 часов собирали экссудат из воздушного мешка. Отбирали 40 мкл экссудата для подсчета лейкоцитов. Центрифугировали оставшийся экссудат при 1500 об./мин в течение 20 минут и собирали надосадочные жидкости для определения уровня экспрессии IL-1 β при помощи ELISA (BD, набор II ELISA для IL-1 β человека, кат.№ 557953). Результаты показаны в таблице 4.

Таблица 4

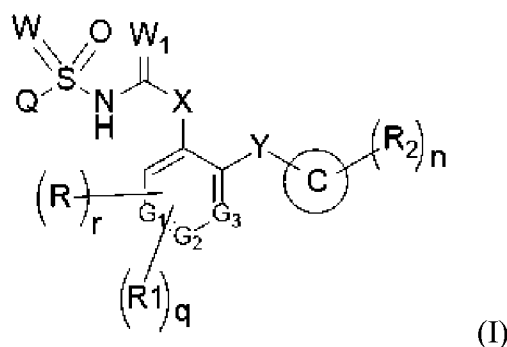
Группа	Концентрация лейкоцитов (10^6 /мл)	Концентрация IL-1 β в экссудате (пг/мл)
Нормальный контроль	1,77 $\pm$ 0,3	153,8 $\pm$ 26,2
Модель	6,43 $\pm$ 1,3	3382,9 $\pm$ 742,9
Колхицин (30 мг/кг)	3,40 $\pm$ 0,7	1190,9 $\pm$ 463,6
6-1	1,99 $\pm$ 0,4	895,7 $\pm$ 266,4
8-1	2,25 $\pm$ 0,5	1522,5 $\pm$ 313,2
18-2	1,72 $\pm$ 0,3	795,5 $\pm$ 232,8

Результаты показывают, что по сравнению с колхицином соединения, описанные в настоящем документе, могут значительно снижать уровень инфильтрации лейкоцитов и высвобождение воспалительного фактора IL-1 β , индуцируемое уратом натрия.

Несмотря на то, что конкретные варианты реализации настоящего изобретения были подробно описаны в приведенном описании, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что варианты реализации, описанные выше, являются иллюстративными и не должны толковаться как ограничивающие настоящее изобретение, и что в настоящее изобретение могут быть внесены различные изменения и модификации, не выходящие за рамки принципов настоящего изобретения, и технические схемы, полученные в результате указанных изменений и модификаций, также входят в объем охраны, определяемый прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, сольват, пролекарство, метаболит, дейтерид, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл:



где

Q выбран из 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и арил или гетероарил необязательно замещен 0-4 R^{q0} ;

R^{q0} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, OH, циано, нитро, $-NH_2$, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, C_{5-10} гетероарила, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила, $-OC(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)OC_{3-8}$ циклоалкила, $-OC(=O)C_{3-8}$ циклоалкила, $-OC(=O)C_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-C(=O)OC_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-C(=O)C_{6-10}$ арила, $-C(=O)OC_{6-10}$ арила, $-OC(=O)C_{6-10}$ арила, $-C(=O)C_{5-10}$ гетероарила, $-C(=O)OC_{5-10}$ гетероарила, $-OC(=O)C_{5-10}$ гетероарила, $-NHC_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6} алкил)_2$, $-NHC(=O)C_{1-6}$ алкила, $-NHC(=O)(C_{1-6} алкил)_2$, $-NHC(=O)C_{6-10}$ арила, $-NHC(=O)C_{5-10}$ гетероарила, $-NHC(=O)C_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-NHC(=O)C_{3-8}$ циклоалкила, $-NHC(=O)C_{2-6}$ алкинила, $-NHC(=O)C_{2-6}$ алкенила, $-NH(C=NR^{q1})NR^{q2}R^{q3}$, $-C(=O)NR^{q4}R^{q5}$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ алкила, $-S(=O)C_{1-6}$ алкила, $-S(=O)_2C_{1-6}$ алкила и $-S(=O)_2NR^{q2}R^{q3}$, при этом указанные гетероциклоалкил или гетероарил содержат от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и указанные алкил, алкокси, $-NH_2$, алкенил, алкинил, гетероциклоалкил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 1 или более заместителями, выбранными из дейтерия, OH, галогена, циано, $=O$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-NR^{q4}R^{q5}$, $=NR^{q6}$, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила, $-OC(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)NR^{q4}R^{q5}$, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, C_{5-10} гетероарила, $-C(=O)OC_{6-10}$ арила, $-OC(=O)C_{6-10}$ арила, $-OC(=O)C_{5-10}$

гетероарила, $-C(=O)OC_{5-10}$ гетероарила, $-OC(=O)C_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-C(=O)OC_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-OC(=O)C_{3-8}$ циклоалкила, $-C(=O)OC_{3-8}$ циклоалкила, $-NHC(=O)C_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-NHC(=O)C_{6-10}$ арила, $-NHC(=O)C_{5-10}$ гетероарила, $-NHC(=O)C_{3-8}$ циклоалкила, $-NHC(=O)C_{3-8}$ гетероциклоалкила, $-NHC(=O)C_{1-6}$ алкила, $-NHC(=O)C_{2-6}$ алкенила и $-NHC(=O)C_{2-6}$ алкинила, при этом указанные заместители C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, C_{5-10} гетероарил, $-NHC(=O)C_{6-10}$ арил, $-NHC(=O)C_{5-10}$ гетероарил, $-NHC(=O)C_{3-8}$ гетероциклоалкил или $-NHC(=O)C_{3-8}$ циклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 заместителями, выбранными из OH, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^{q4}R^{q5}$ и $=O$; или

по меньшей мере одна пара R^{q0} и атом, к которому они присоединены, образуют 4-10-членный карбоцикл или 5-10-членный гетероцикл, при этом гетероцикл содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещен 1 или более заместителями, выбранными из OH, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-NR^{q4}R^{q5}$, $=NR^{q6}$, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила и $-C(=O)NR^{q4}R^{q5}$, и указанные заместители C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси необязательно дополнительно замещены заместителем, выбранным из OH, галогена, $=O$, $-NR^{q4}R^{q5}$, $=NR^{q6}$, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, C_{5-10} гетероарила и $-C(=O)NR^{q4}R^{q5}$;

R^{q1} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{6-10} арила;

R^{q2} и R^{q3} выбраны из H и C_{1-6} алкила;

R^{q4} и R^{q5} выбраны из H, C_{1-6} алкила, $-NH(C=NR^{q1})NR^{q2}R^{q3}$, $-S(=O)_2NR^{q2}R^{q3}$, $-C(=O)R^{q1}$ и $-C(=O)NR^{q2}R^{q3}$, при этом C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен 1 или более заместителями, выбранными из OH, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арила, C_{5-10} гетероарила, C_{3-8} циклоалкила и C_{3-8} гетероциклоалкила; или R^{q4} и R^{q5} образуют 3-8-членный гетероцикл с атомом N, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

R^{q6} представляет собой C_{1-6} алкил;

W выбран из O и NHR_a ;

W_1 представляет собой O;

R_a выбран из H, циано, гидроксигруппы, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

X представляет собой NH;

Y представляет собой CR_bR_c ;

каждый R_b и R_c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и 3-10-членного карбоциклила, при этом C_{1-6} алкил необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, 3-10-членного карбоциклила и 3-10-членного гетероциклила, необязательно содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; или

R_b и R_c образуют двойную связь;

каждый R и R_1 независимо выбран из дейтерия, H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкила, $-(C=O)O-C_{1-6}$ алкила, $-O(C=O)-C_{1-6}$ алкила, $-O(C=O)-3-10$ -членного карбоциклила, $-O(C=O)-3-10$ -членного гетероциклила, $-(C=O)O-3-10$ -членного карбоциклила, $-O(C=O)O-C_{1-6}$ алкила, 3-10-членного карбоциклила, 4-10-членного гетероциклила, $-NHC_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ и $(C=O)NR_{a1}R_{a2}$, при этом гетероциклил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и алкил, алкенил, алкокси, карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, выбранными из OH, F, Cl, Br, I, CN, $NR_{a1}R_{a2}$, $=O$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, $-(C=O)-C_{1-6}$ алкила, $-(C=O)O-C_{1-6}$ алкила, $-O(C=O)-C_{1-6}$ алкила, $-(C=O)O-3-10$ -членного карбоциклила, $-O(C=O)-3-10$ -членного карбоциклила, $-O(C=O)-3-10$ -членного гетероциклила, $-O(C=O)O-C_{1-6}$ алкила, 3-10-членного карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, $-NHCOC_{1-6}$ алкила, $-NH(C=O)-3-10$ -членного карбоциклила, $-NH(C=O)-3-10$ -членного гетероциклила и $-(C=O)NR_{a1}R_{a2}$; или

R и R_1 совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное кольцо, при этом 4-8-членное кольцо содержит от 0 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и необязательно дополнительно замещено 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, $-NR_{a1}R_{a2}$, $=O$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(C=O)OC_{1-6}$ алкила, 3-10-членного карбоциклила и 5-10-членного гетероциклила;

C представляет собой 3-10-членный циклоалкил;

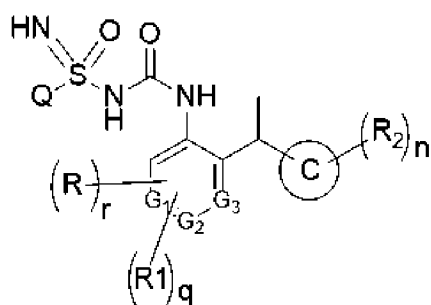
R_2 выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, $-NR_{a1}R_{a2}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} алкокси;

каждый G_1 , G_2 и G_3 независимо выбран из N и CH;

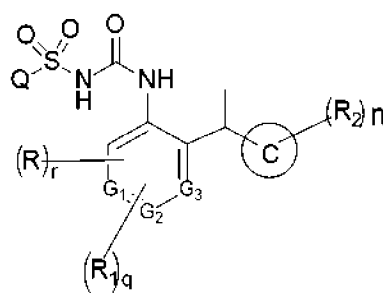
q и r выбраны из 0, 1 и 2;

n выбран из 0, 1, 2 и 3.

2. Соединение или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из соединений формулы (II) или (II-1):



(II) или

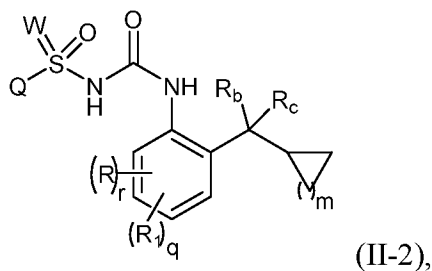


(II-1),

где

Q , R , R_1 , R_2 , C , G_1 , G_2 , G_3 , r , q и n являются такими, как определено для общей формулы (I).

3. Соединение или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из соединения формулы (II-2):

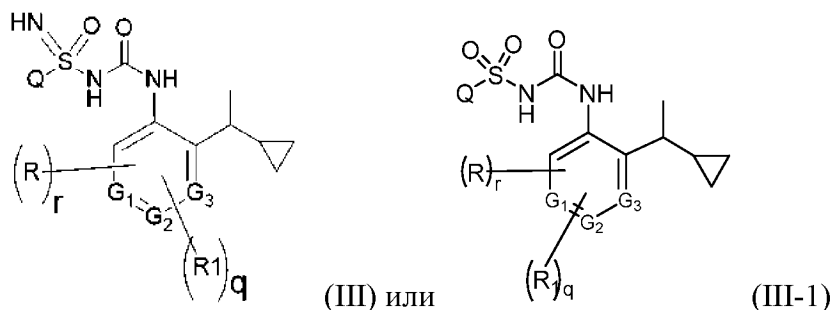


(II-2),

где Q , W , R , R_1 , R_b , R_c , r и q являются такими, как определено для общей формулы (I);

m выбран из 1, 2 и 3.

4. Соединение или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по любому из пп. 2-3, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из соединений формулы (III) и (III-1):



где Q, R, R₁, G₁, G₂, G₃, r и q являются такими, как определено для общей формулы (I).

5. Соединение или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 4, отличающееся тем, что:

Q выбран из 5-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и арил или гетероарил необязательно замещен 0-4 R^{q0};

R^{q0} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из C₁₋₄ алкила, галогена, OH, циано, -NH₂, C₂₋₄ алкенила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, -NHC₁₋₄ алкила и -N(C₁₋₄ алкил)₂, при этом гетероциклоалкил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и алкил, гетероциклоалкил и циклоалкил необязательно дополнительно замещены 1 или более заместителями, выбранными из дейтерия, OH, галогена, циано, C₁₋₄ алкила и -NR^{q4}R^{q5};

R^{q4} и R^{q5} выбраны из H и C₁₋₄ алкила;

W выбран из O и NH;

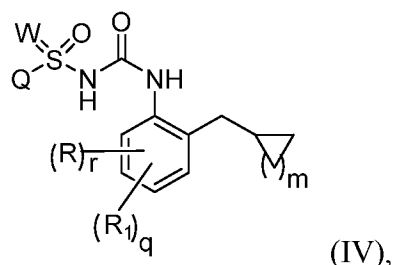
каждый R и R₁ независимо выбран из дейтерия, H, F, CN, OH, C₁₋₆ алкила и 4-6-членного гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и алкил или гетероцикл необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, выбранными из OH, F, CN и C₁₋₆ алкокси; или

R и R₁ совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-5-членное кольцо;

каждый G₁, G₂ и G₃ независимо выбран из CH;

q и r выбраны из 0, 1 и 2.

6. Соединение или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 3, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из соединения формулы (IV):



где Q, W, R, R₁, r и q являются такими, как определено для общей формулы (I);

m выбран из 1, 2 и 3.

7. Соединение или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 6, отличающееся тем, что:

Q выбран из 5-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и арил или гетероарил необязательно замещен 0-4 R^{q0};

R^{q0} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из C₁₋₄ алкила, галогена, OH, циано, -NH₂, C₂₋₄ алкенила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, -NHC₁₋₄ алкила и -N(C₁₋₄ алкил)₂, при этом гетероциклоалкил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и алкил, гетероциклоалкил и циклоалкил необязательно дополнительно замещены 1 или более заместителями, выбранными из дейтерия, OH, галогена, циано, C₁₋₄ алкила, -NR^{q4}R^{q5}, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила;

R^{q4} и R^{q5} выбраны из H и C₁₋₄ алкила;

W выбран из O и NH;

каждый R и R₁ независимо выбран из дейтерия, H, F, CN, OH, C₁₋₆ алкила и 4-6-членного гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из

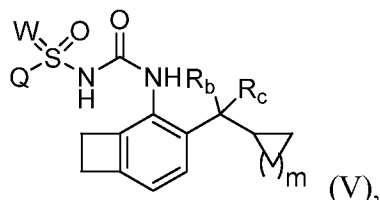
N и O, и алкил или гетероцикл необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, выбранными из OH, F, CN и C₁₋₆ алкокси; или

R и R₁ совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-5-членное кольцо;

q и r выбраны из 0, 1 и 2;

m выбран из 1, 2 и 3.

8. Соединение или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 3, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из соединения формулы (V):



где Q, W, R_b и R_c являются такими, как определено для общей формулы (I);

m выбран из 1, 2 и 3.

9. Соединение или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 8, отличающееся тем, что:

Q выбран из 5-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и арил или гетероарил необязательно замещен 0-4 R^{q0};

R^{q0} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из C₁₋₄ алкила, галогена, OH, циано, -NH₂, C₂₋₄ алкенила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, -NHC₁₋₄ алкила и -N(C₁₋₄ алкил)₂, при этом гетероциклоалкил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и алкил, гетероциклоалкил и циклоалкил необязательно дополнительно замещены 1 или более заместителями, выбранными из дейтерия, OH, галогена, циано, C₁₋₄ алкила и -NR^{q4}R^{q5};

R^{q4} и R^{q5} выбраны из H и C₁₋₄ алкила;

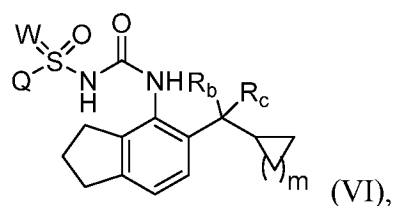
W выбран из O и NH;

каждый R_b и R_c независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и 3-5-членного карбоциклила, или R_b и R_c образуют двойную связь;

q и r выбраны из 0, 1 и 2;

m выбран из 1, 2 и 3.

10. Соединение или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 3, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из соединения формулы (VI):



где Q, W, R_b и R_c являются такими, как определено для общей формулы (I);

m выбран из 1, 2 и 3.

11. Соединение или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 10, отличающееся тем, что:

Q выбран из 5-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и арил или гетероарил необязательно замещен 0-4 R^{q0} ;

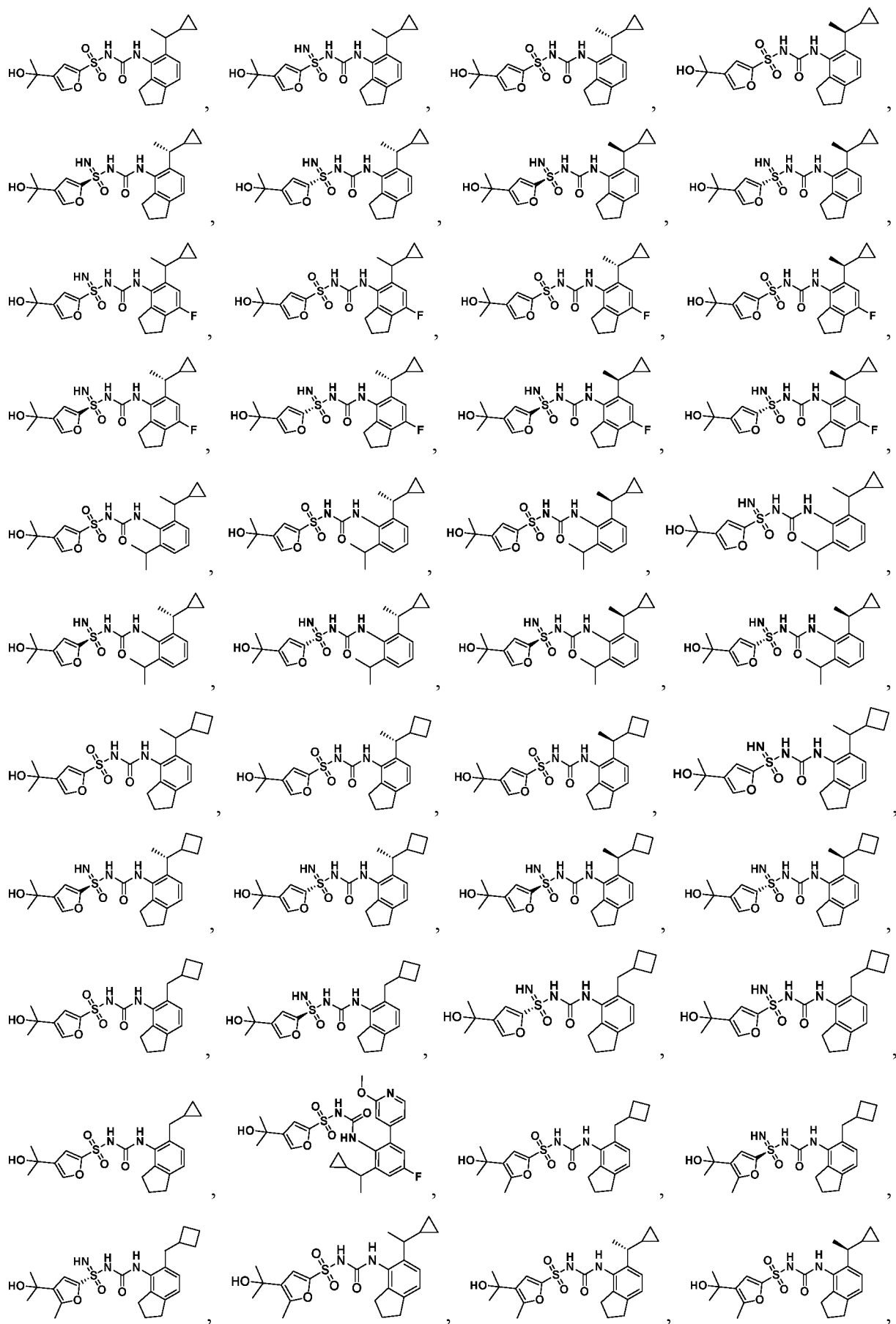
R^{q0} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, OH, циано, $-NH_2$, C_{2-4} алкенила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, $-NHC_{1-4}$ алкила и $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, при этом гетероциклоалкил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и алкил, гетероциклоалкил и циклоалкил необязательно дополнительно замещены 1 или более заместителями, выбранными из дейтерия, OH, галогена, циано, C_{1-4} алкила и $-NR^{q4}R^{q5}$;

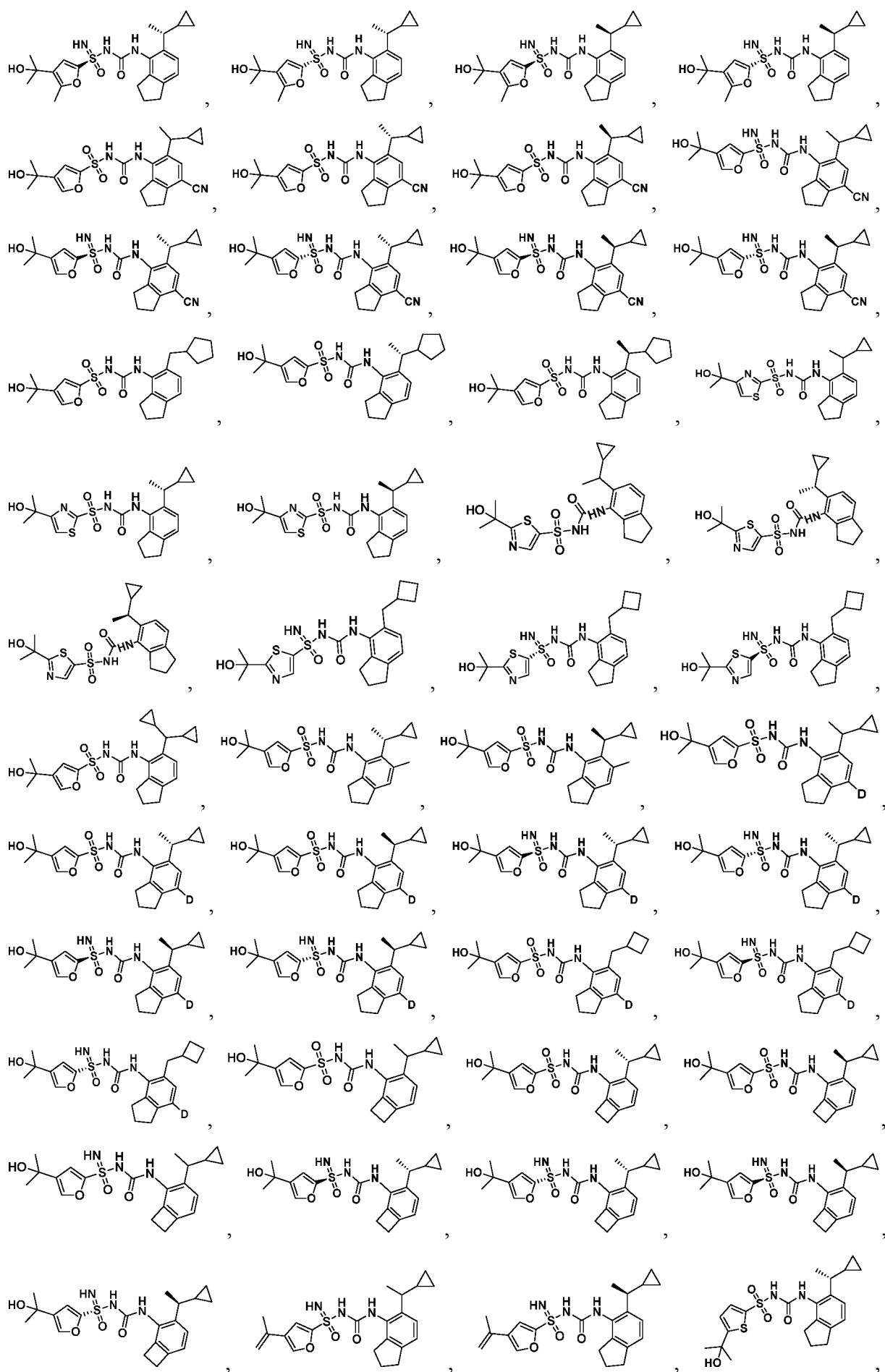
R^{q4} и R^{q5} выбраны из H и C_{1-4} алкила;

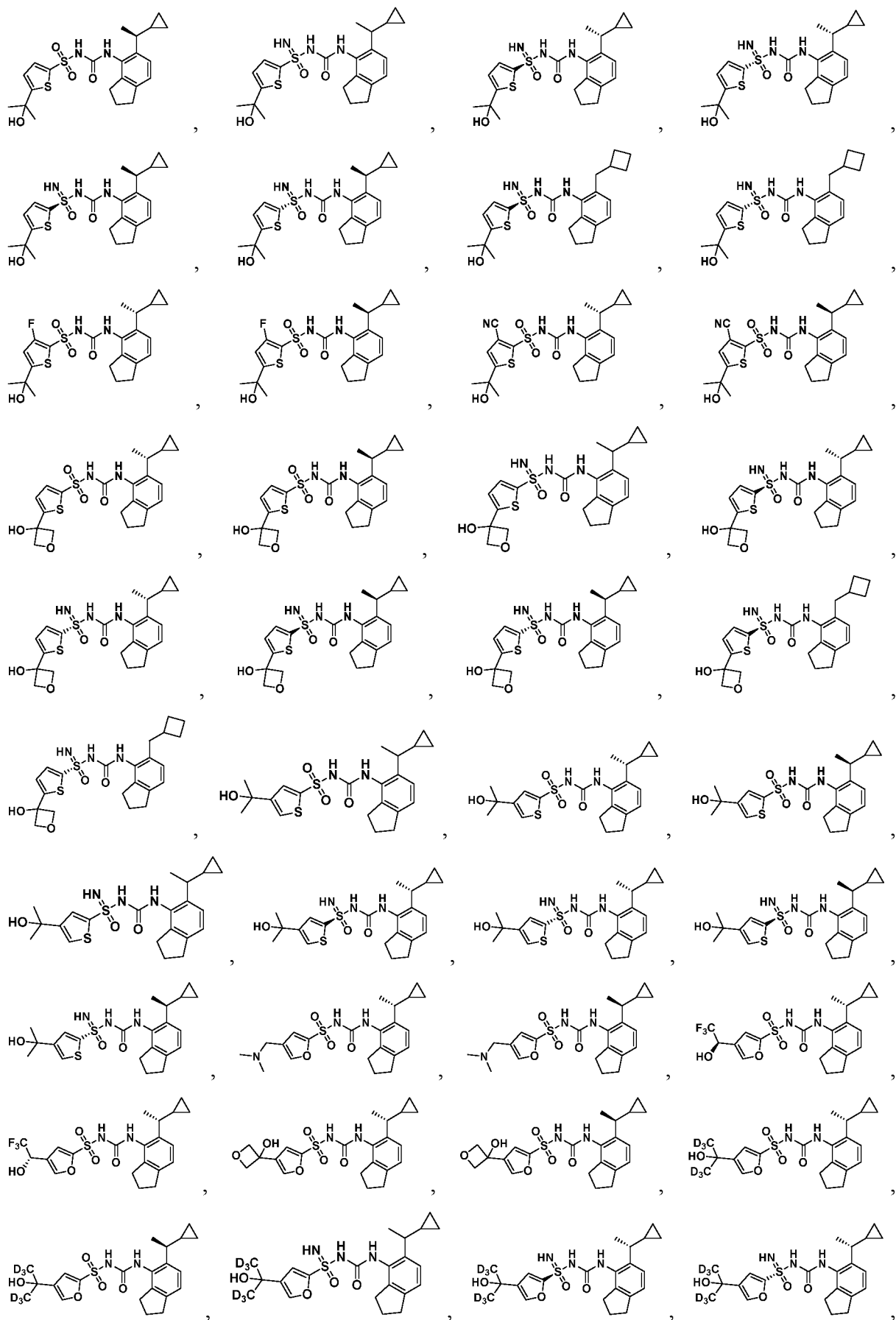
W выбран из O и NH;

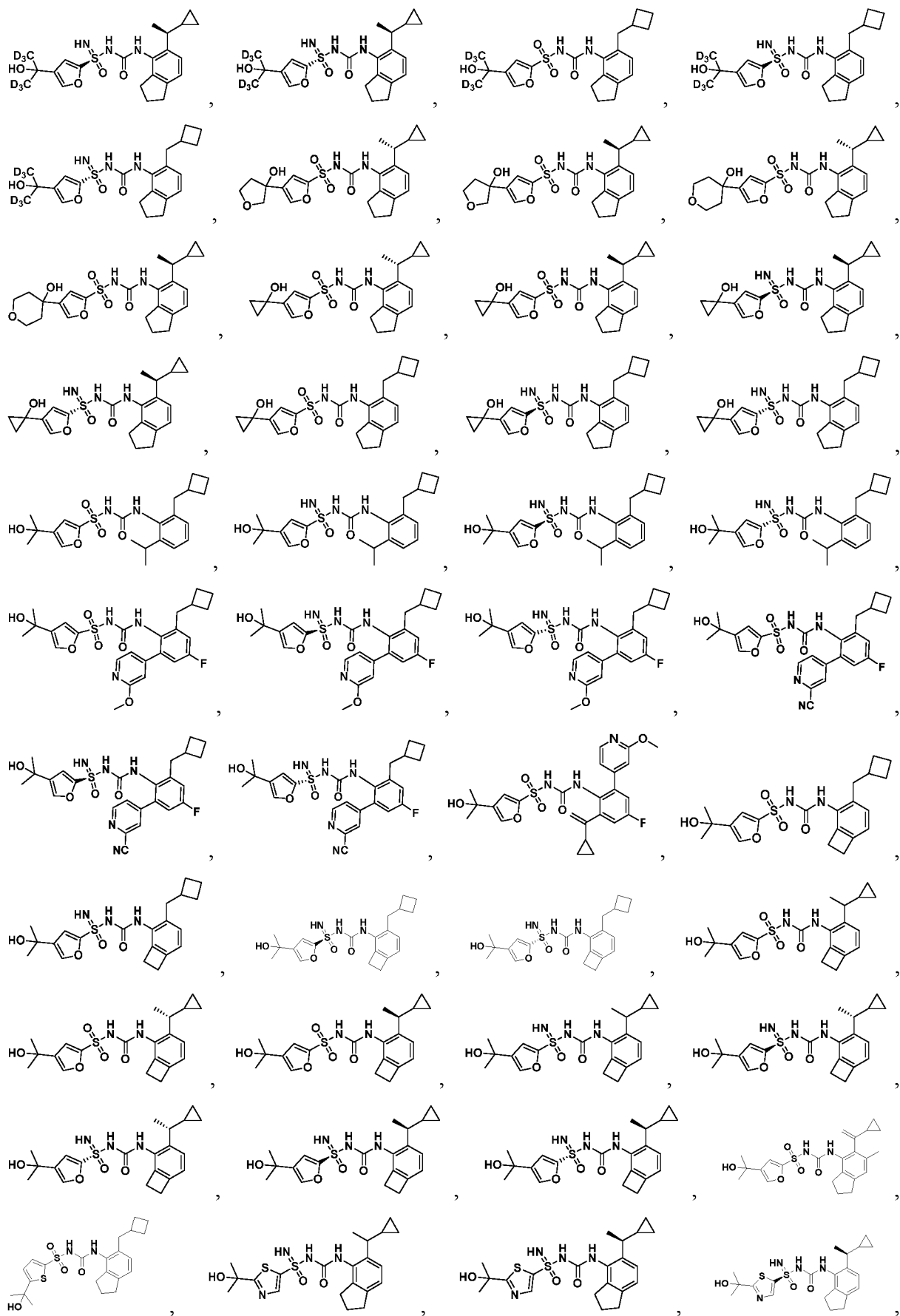
каждый R_b и R_c независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и 3-5-членного карбоциклила;

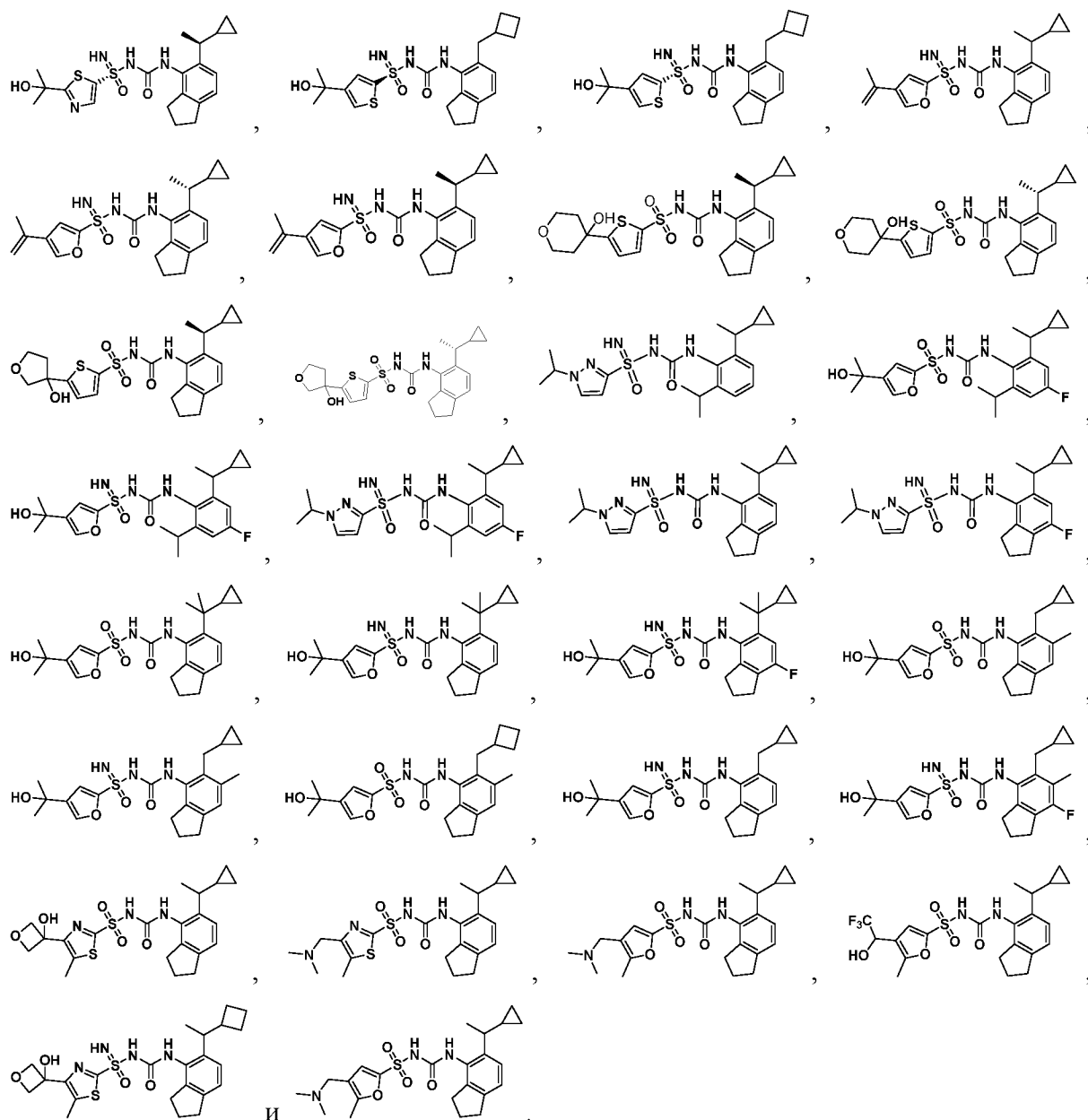
13. Соединение или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из одной из следующих структур:



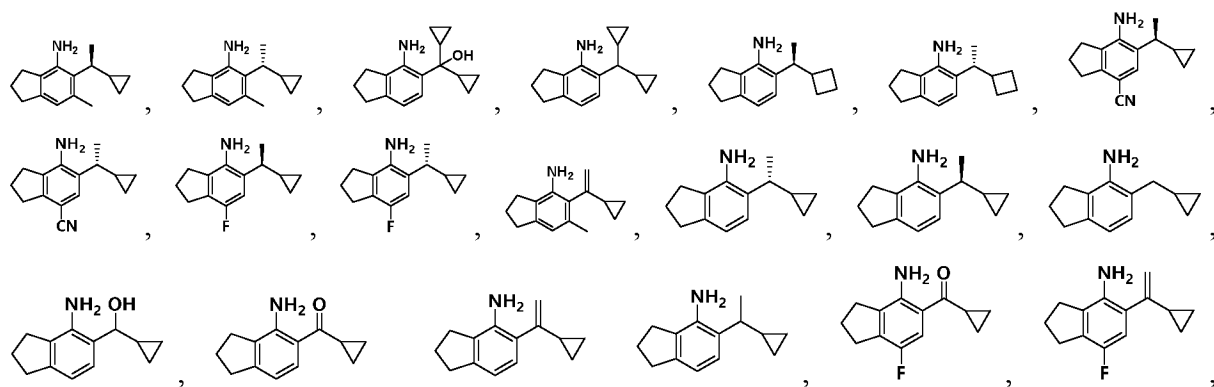








14. Промежуточное соединение для получения соединения по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что указанное промежуточное соединение выбрано из одной из следующих структур:





15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его стереоизомер, сольват, метаболит, дейтерид, фармацевтически приемлемую соль, сокристалл или пролекарство по любому из пп. 1-13 и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

16. Применение фармацевтической композиции по п. 15 или соединения или его стереоизомера, сольвата, метаболита, дейтерида, фармацевтически приемлемой соли, сокристалла или пролекарства по любому из пп. 1-13 для получения ингибитора NLRP3 или для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с NLRP3.

17. Применение по п. 16, отличающееся тем, что указанное заболевание, поддающееся лечению ингибитором NLRP3, или заболевание, связанное с NLRP3, включает воспалительные заболевания, аутоиммунные заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, рак, заболевания почечной системы, заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания дыхательной системы, заболевания эндокринной системы и заболевания центральной нервной системы.

18. Применение по п. 17, отличающееся тем, что указанное заболевание включает криопирин-ассоциированный периодический синдром (КАПС), синдром Макла-Уэллса (MWS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID), семейную средиземноморскую лихорадку (ССЛ), неалкогольный стеатогепатит, алкогольную болезнь печени, заболевание «трансплантат-против-хозяина», рассеянный склероз (РС), ревматоидный артрит, диабет I типа, диабет II типа, псориаз, болезнь Альцгеймера, атеросклероз, подагру или хроническую болезнь почек.