

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390010 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.02.21(22) Дата подачи заявки  
2021.06.10(51) Int. Cl. C07D 215/36 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
A61K 31/4704 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

## (54) ЦИКЛОБУТИЛДИГИДРОХИНОЛИНСУЛЬФОАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 63/037,001

(32) 2020.06.10

(33) US

(86) PCT/US2021/036896

(87) WO 2021/252820 2021.12.16

(71) Заявитель:  
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

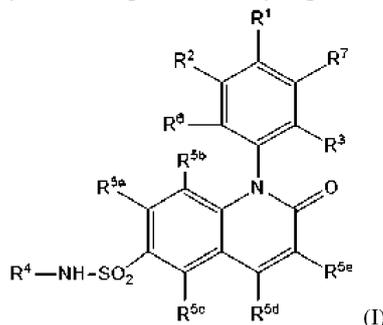
(72) Изобретатель:

Милграм Бенджамин К., Марк  
Исаак Е., Ван Хаосюань, Черни  
Ален Х. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к циклобутилдигидрохинолинсульфонамидному соединению формулы (I)



его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру, их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которые ингибируют потенциалзависимые натриевые каналы, в частности Nav 1.7. Соединения пригодны для лечения заболеваний, ассоциированных с активностью натриевых каналов, таких как болевые расстройства, кашель и зуд. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению. Также дополнительно представлен атрописелективный препарат указанных соединений формулы (I) и их промежуточных соединений.

A1

202390010

202390010

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576518EA/042

### ЦИКЛОБУТИЛДИГИДРОХИНОЛИНСУЛЬФОНАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

#### РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 63/037001, датой подачи которой является 10 июня 2020 г.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к циклобутилдигидрохинолиновым соединениям, которые являются ингибиторами потенциалзависимых натриевых каналов (Nav), в частности Nav 1.7, и применимы для лечения заболеваний, поддающихся лечению путем ингибирования натриевых каналов, таких как болевые расстройства. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Согласно отчету Института медицины за 2011 год 100 миллионов взрослых в США, примерно 30% населения, страдают от хронической боли (C&E News, Bethany Halford, "Changing the Channel", опубликовано 3-24). Хроническая боль по определению включает в себя аномальные электрические импульсы нейронов в путях передачи болевых сигналов: периферических сенсорных нейронов, нейронов спинного мозга, нейронов болевого матрикса головного мозга (например, соматосенсорной коры, островковой коры, передней поясной коры) и/или нейронов в стволе головного мозга. Хотя возбуждение данных нейронов модулируется и регулируется многими различными рецепторами, ферментами и факторами роста, в большинстве нейронов быстрое восходящее движение электрического импульса вызывается проникновением ионов натрия через потенциалзависимые натриевые каналы (Hille B, *Ion Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Associates, Inc.: Sunderland MA, 3<sup>rd</sup> Ed. 2001). Существует девять различных изоформ потенциал-зависимых натриевых каналов (Nav 1.1-Nav 1.9), и они имеют различные профили экспрессии генов в тканях, включая нейроны, сердечную и скелетную мышцы (Goldin, A. L, "Resurgence of sodium channel research," *Ann Rev Physiol* 63:871-894, 2001; Wood, J. N. and, Boorman, J. "Voltage-gated sodium channel blockers; target validation and therapeutic potential" *Curr. Top Med. Chem.* 5:529-537, 2005).

[0004] Nav 1.1 и Nav 1.2 в высокой степени экспрессируются в головном мозге (Raymond, C.K., et al., *J. Biol.Chem.* (2004) 279 (44): 46234-41) и жизненно важны для нормальной работы головного мозга. Некоторая потеря функции из-за мутаций Nav 1.1 у людей предположительно приводит к эпилепсии, поскольку данные каналы экспрессируются в тормозных нейронах (Yu, F.H., et al., *Nat. Neuroscience* (2006), 9 (9) 1142-1149). Nav 1.1 также экспрессируется в периферической нервной системе, и ингибирование Nav 1.1 на периферии может обеспечить облегчение боли. Следовательно, хотя ингибирование Nav 1.1 может использоваться для лечения боли, оно также может быть нежелательным, поскольку может привести к тревоге и чрезмерной возбудимости.

Nav 1.3 экспрессируется преимущественно в центральной нервной системе плода, и было обнаружено, что экспрессия активируется после повреждения нерва у крыс (Hains, B.D., et al., *J. Neuroscience* (2030) 23(26):8881-8892). Nav 1.4 экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах. Мутации гена и его продукта оказывают существенное влияние на функцию мышц, включая паралич (Tamaoka A., *Internal Medicine* (2003), (9):769-770). Nav 1.5 экспрессируется главным образом в кардиомиоцитах, включая предсердия, желудочки, сино-предсердный узел, атриовентрикулярный узел и сердечные волокна Пуркинье. Быстрое повышение потенциала сердечного действия и быстрое проведение импульса через сердечную ткань связано с открытием канала Nav 1.5. Мутации канала Nav 1.5 приводили к аритмическим синдромам, включая удлинение комплекса QTc, синдром Бругада (BS), синдром внезапной ночной смерти (SUNDS) и синдром внезапной смерти ребенка (SIDS) (Liu, H., et al., *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), 3(3):173-179). Nav 1.6 представляет собой широко распространенный потенциалзависимый натриевый канал, экспрессируемый в центральной и периферической нервной системе. Nav 1.8 экспрессируется преимущественно в сенсорных ганглиях периферической нервной системы, таких как ганглии задних корешков. Не наблюдается идентифицированных мутаций Nav 1.8, которые вызывают различные болевые реакции у людей. Nav 1.8 отличается от большинства нейрональных изоформ Nav тем, что нечувствителен к ингибированию тетродотоксином. Nav 1.9, подобно Nav 1.8, также представляет собой нечувствительные к тетродотоксину натриевые каналы, экспрессируемые преимущественно в нейронах ганглиев задних корешков (Dib-Hajj, S.D., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95(15):8963-8968).

[0005] Недавние данные нескольких независимых генетических исследований показали, что для ощущения боли необходим чувствительный к тетродотоксину потенциалзависимый канал ионов натрия Nav 1.7 (SCN9A). Редкие генетические формы тяжелой хронической боли, первичной эритромелалгии и пароксизмального экстремального болевого расстройства возникают в результате мутаций, повышающих активность Nav 1.7 (Fertleman C. R., Baker M. D., Parker K. A., Moffatt S., et al., "SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes," *Neuron* 52:767-774, 2006; Yang Y., Wang Y., Li S, et al., "Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromalgia," *J. Med. Genet.* 41:171-174, 2004; Drenth J. P. H., te Morsche R. H. M., Guillet G., Taieb A., et al., "SCN9A mutations define primary erythromalgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels," *J Invest Dermatol* 124:1333-1338). И наоборот, два отдельных клинических исследования определили, что основной причиной генетического расстройства врожденной нечувствительности к боли (CIP) является потеря функции Nav 1.7 из-за мутаций, которые усекают белок и разрушают функциональность (Cox J.J., Reimann F, Nicholas A. K., et al. "An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain," *Nature* 444:894-898, 2006; Goldberg Y. P., MacFarlane J., MacDonald M. L., Thompson J., et al. "Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital

indifference to pain in multiple human populations," Clin Genet 71:311-319, 2007). Нарушение наследуется по менделевскому рецессивному типу со 100% пенетрантностью. Фенотип, ассоциированный с СІР, является экстремальным: сообщается, что у пораженных были безболезненные ожоги, роды, аппендицит и переломы костей, а также нечувствительность к клиническим показателям боли, таким как укол булавкой или давление на сухожилие. Тем не менее, сенсорные, моторные, вегетативные и другие измеренные функции в норме, и единственной зарегистрированной аномалией является аносмия (отсутствие обоняния). Такие исследования показывают, что среди многих возможных мишеней в пути боли Nav 1.7 управляет одной или несколькими контрольными точками, критически важными для восприятия боли.

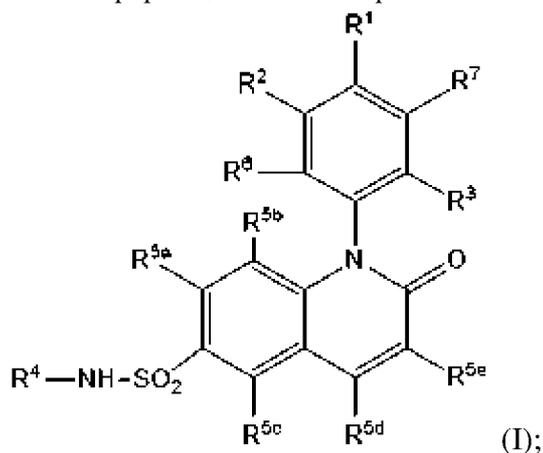
[0006] Неселективные ингибиторы натриевых каналов, такие как лидокаин, мексилетин и карбамазепин, проявляют клиническую эффективность при хронической боли, включая нейропатическую боль, но их дозы и применение ограничены, вероятно, из-за воздействия на натриевые каналы вне пути боли. Лидокаин представляет собой анестетик местного действия, который врачи применяют при небольших хирургических вмешательствах. Стоматологи применяют новокаин. Однако данные соединения не различают различные подтипы натриевых каналов, что делает их непригодными для применения в качестве системных болеутоляющих средств. "Если вы дадите лекарство, которое блокирует Nav 1.7, но также и Nav 1.5, пациент умрет от сердечной недостаточности", - говорит Гленн Ф. Кинг, профессор австралийского Университета Квинсленда, изучающий яды, блокирующие ионные каналы. "Это будет совершенно безболезненная смерть, но пациент все равно умрет". Таким образом, необходима селективность в отношении Nav 1.7, особенно относительно Nav 1.5. Исследователи сосредоточили свои усилия на поиске молекулы, которая ингибирует или блокирует активность исключительно Nav 1.7. Усугубляет эту проблему то, что идентичность, каждое местоположение, каждая функция и/или третичные структуры каждого подтипа белков потенциалзависимых натриевых каналов не известны или не до конца поняты.

[0007] Следовательно, ряд исследователей пытаются идентифицировать низкомолекулярные ингибиторы Nav 1.7. Например, Chafeev и соавт. раскрывают спирооксиндольное соединение для лечения и/или профилактики заболеваний, опосредованных натриевыми каналами, таких как боль, в патенте США № 8101647. В публикациях международных заявок WO 2013/134518 и WO 2014/201206 раскрыты сульфонамидные производные, которые отличаются от сульфонамидных производных по настоящему изобретению. Таким образом, существует необходимость в идентификации ингибиторов Nav 1.7, селективных относительно по меньшей мере Nav 1.5, для лечения боли. Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются селективными ингибиторами Nav 1.7 относительно по меньшей мере Nav 1.5.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В варианте осуществления 1 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их

смеси или его фармацевтически приемлемой соли,



где:

$R^1$  представляет собой насыщенное или частично насыщенное 4-членное моноциклическое кольцо или 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное бициклическое кольцо; где указанное моноциклическое кольцо или бициклическое кольцо содержит 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранные из O и S; и где указанное моноциклическое кольцо или бициклическое кольцо замещено 0, 1, 2 или 3 группами  $R^{1a}$ , выбранными из гидрокси, галогена,  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{1-8}$ галогеналкил,  $-O-C_{1-4}$ алкил,  $-O-C_{1-8}$ галогеналкил,  $-C(=O)C_{1-4}$ алкил,

$-O-C(=O)C_{1-4}$ алкил,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-4}$ алкил или  $-N(C_{1-4}$ алкил) $C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой H, галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил;

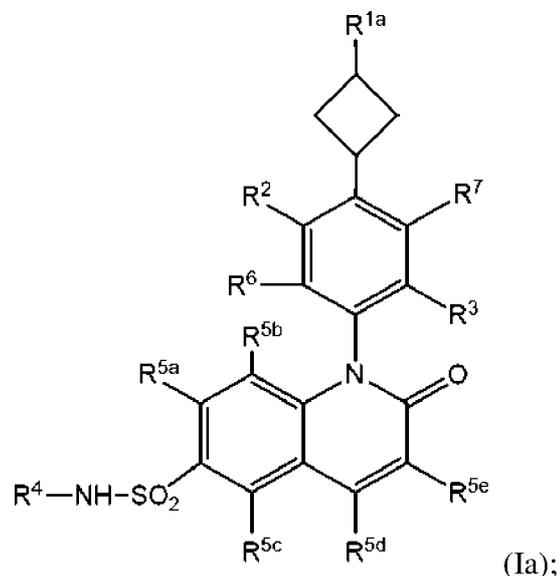
$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-O-C_{1-6}$ алкил или  $-CN$ ;

$R^4$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  представляет собой водород; и

каждый из  $R^{5a}$ ;  $R^{5b}$ ;  $R^{5c}$ ;  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо представляет собой водород или галоген.

[0009] В подварианте осуществления 1a варианта осуществления 1 соединение формулы (I) имеет подформулу (Ia):



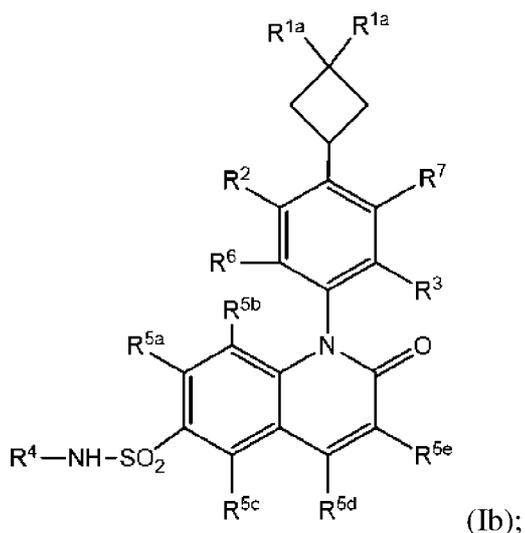
где  $R^{1a}$  представляет собой фтор, хлор, метил,  $-O-CF_3$  или  $CF_3$ .

[0010] В более предпочтительном подварианте осуществления 1a варианта осуществления 1:  $R^{1a}$  представляет собой  $CF_3$  или

$-O-CF_3$ ;  $R^2$  представляет собой H, F или метил; и  $R^4$  представляет собой изоксазолил или пиридазинил.

[0011] В наиболее предпочтительном подварианте осуществления 1a варианта осуществления 1:  $R^{1a}$  представляет собой  $CF_3$ ;  $R^2$  представляет собой F, и  $R^4$  представляет собой изоксазолил.

[0012] В подварианте осуществления 1b варианта осуществления 1 соединение формулы (I) имеет подформулу (Ib):

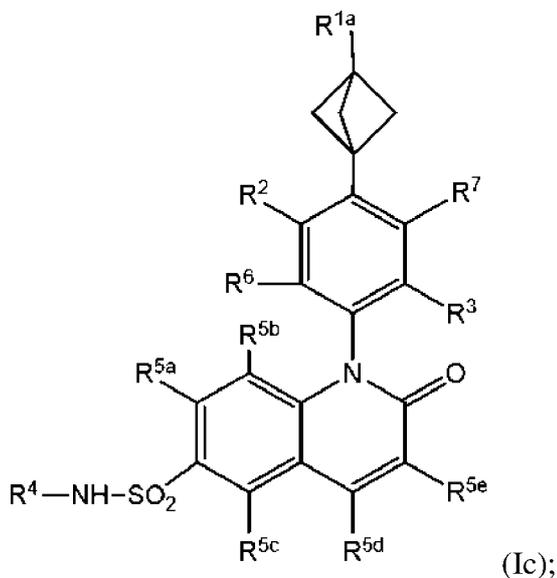


где каждый  $R^{1a}$  представляет собой фтор или  $CF_3$ .

[0013] В более предпочтительном подварианте осуществления 1b варианта осуществления 1, каждый  $R^{1a}$  представляет собой F;  $R^2$  представляет собой F или Cl; и  $R^4$  представляет собой изоксазолил.

[0014] В наиболее предпочтительном подварианте осуществления 1b варианта осуществления 1, каждый  $R^{1a}$  представляет собой F;  $R^2$  представляет собой F; и  $R^4$  представляет собой изоксазолил.

[0015] В подварианте осуществления 1c варианта осуществления 1: соединение формулы (I) имеет подформулу (Ic):



где  $R^{1a}$  представляет собой  $CF_3$ .

[0016] В более предпочтительном подварианте осуществления 1с варианта осуществления 1:  $R^{1a}$  представляет собой  $CF_3$ ;  $R^2$  представляет собой F; и  $R^4$  представляет собой изоксазол или пиримидил.

[0017] В наиболее предпочтительном подварианте осуществления 1с варианта осуществления 1:  $R^{1a}$  представляет собой  $CF_3$ ;  $R^2$  представляет собой F; и  $R^4$  представляет собой изоксазол.

[0018] В варианте осуществления 2 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где группа  $R^{1a}$  выбрана из галогена,  $C_{1-8}$ алкил,  $-O-C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-8}$ галогеналкил, где указанный  $C_{1-8}$ галогеналкил представляет собой  $C_{1-8}$ фторалкил.

[0019] В варианте осуществления 3 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^1$  представляет собой циклобутильное кольцо или 5- или 6-членное бициклическое кольцо; где указанное циклобутильное кольцо или бициклическое кольцо содержит 0 атомов N, O и S; и где указанное циклобутильное кольцо или бициклическое кольцо замещено 1, 2 или 3 группами  $R^{1a}$ , выбранными из F,  $-CF_3$ ,  $-O-CF_3$  или  $-C(CH_3)_3$ .

[0020] В варианте осуществления 4 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^1$  представляет собой циклобутильное кольцо или бицикло[1.1.1]пентан-1-ильное кольцо; где каждое кольцо замещено 1 или 2 F или  $-CF_3$ .

[0021] В варианте осуществления 5 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^1$  представляет собой

циклобутильное кольцо, замещенное 1 или 2 F или  $-CF_3$ .

[0022] В подварианте осуществления 5a варианта осуществления 5 соединение формулы (I) имеет приведенную выше подформулу (Ia), и  $R^{1a}$  представляет собой F.

[0023] В подварианте осуществления 5b варианта осуществления 5 соединение формулы (I) имеет приведенную выше подформулу (Ib), и  $R^{1a}$  представляет собой  $-CF_3$ .

[0024] В подварианте осуществления 5c варианта осуществления 5:  $R^1$  представляет собой циклобутильное кольцо, замещенное 1  $-CF_3$ .

[0025] В подварианте осуществления 5d варианта осуществления 5:  $R^1$  представляет собой циклобутильное кольцо, замещенное 1 или 2 F.

[0026] В подварианте осуществления 5с варианта осуществления 5 соединение формулы (I) имеет приведенную выше подформулу (Ic), и  $R^{1a}$  представляет собой  $-CF_3$ .

[0027] В варианте осуществления 6 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^1$  представляет собой бицикло[1.1.1]пентан-1-ильное кольцо, замещенное 1 или 2 F или  $-CF_3$ .

[0028] В варианте осуществления 7 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^2$  представляет собой H, фтор, хлор, метил,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  или  $CH_2F$ . В подварианте осуществления 7a варианта осуществления 7:  $R^2$  представляет собой фтор.

[0029] В варианте осуществления 8 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^2$  представляет собой H, фтор, хлор, или метил.

[0030] В варианте осуществления 9 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^2$  представляет собой H или фтор.

[0031] В варианте осуществления 10 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^3$  представляет собой метокси.

[0032] В варианте осуществления 11 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^4$  представляет собой 5-членный гетероарил.

[0033] В варианте осуществления 12 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^4$  представляет собой 6-членный гетероарил.

[0034] В варианте осуществления 13 настоящее изобретение относится к

соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^4$  представляет собой изоксазолил, пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, оксазолил или пиримидинил.

[0035] В подварианте осуществления варианта осуществления 13a варианта осуществления 13:  $R^4$  представляет собой изоксазолил, пиридазинил или пиримидил.

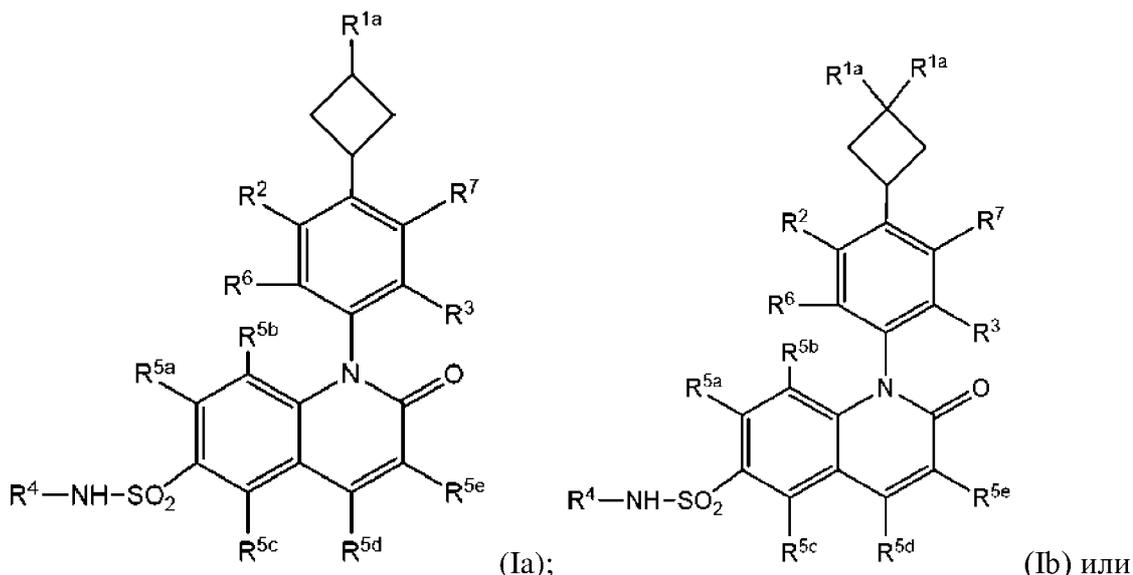
[0036] В другом подварианте осуществления 13b варианта осуществления 13:  $R^4$  представляет собой изоксазолил.

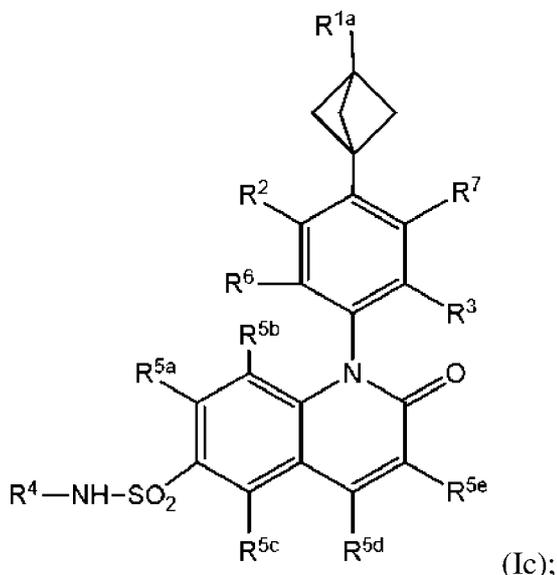
[0037] В варианте осуществления 14a настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где каждый из  $R^{5a}$ ;  $R^{5b}$ ;  $R^{5c}$ ;  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  представляет собой водород.

[0038] В варианте осуществления 14b настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^{5a}$  представляет собой F; и каждый из  $R^{5b}$ ;  $R^{5c}$ ;  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  представляет собой водород.

[0039] В варианте осуществления 14c настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^{5c}$  представляет собой F; и каждый из  $R^{5a}$ ;  $R^{5b}$ ;  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  представляет собой водород.

[0040] В варианте осуществления 15 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где указанное соединение формулы (I) выбрано из соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic):





где каждый  $R^{1a}$  в указанных соединениях формулы (Ia), (Ib) или (Ic) независимо представляет собой фтор, хлор, метил,  $-O-CF_3$  или  $CF_3$ .

[0041] В варианте осуществления 16 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia); где  $R^{1a}$  представляет собой  $CF_3$ ; циклобутильное кольцо представляет собой *транс*-изомер; и  $R^4$  представляет собой изоксазоллил, пиридазинил, тиазоллил, тиadiaзоллил или оксазоллил.

[0042] В варианте осуществления 16a указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia); где  $R^{1a}$  представляет собой *цис*- $CF_3$ ; циклобутильное кольцо представляет собой *цис*-изомер;  $R^2$  представляет собой F; и  $R^4$  представляет собой изоксазоллил, пиридазинил, тиазоллил, тиadiaзоллил или оксазоллил.

[0043] В варианте осуществления 16b указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib); где каждый  $R^{1a}$  представляет собой фтор;  $R^2$  представляет собой F; и  $R^4$  представляет собой изоксазоллил, пиридазинил, тиазоллил, тиadiaзоллил, оксазоллил или пиримидинил.

[0044] В варианте осуществления 16c указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib); где каждый  $R^{1a}$  представляет собой фтор;  $R^{5a}$  представляет собой F; и  $R^4$  представляет собой изоксазоллил, пиридазинил, тиазоллил, тиadiaзоллил, оксазоллил или пиримидинил.

[0045] В варианте осуществления 16d указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic); где каждый  $R^{1a}$  представляет собой  $CF_3$ .

[0046] В варианте осуществления 17 настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям, где соединение выбрано из следующего:

- 1) (M)-1-(4-(3-(трет-бутил)циклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-



дигидрохиолин-6-сульфонамид;

22) (P)-1-(4-циклобутил-2-метокси-5-метилфенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

23) (P)-1-(4-циклобутил-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

24) (P)-1-(4-циклобутил-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

25) (P)-1-(4-циклобутил-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

26) (P)-1-(4-циклобутил-2-метоксифенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

27) (P)-1-(4-циклобутил-2-метокси-5-метилфенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

28) (P)-1-(4-циклобутил-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

29) (P)-1-(4-циклобутил-2-метоксифенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

30) (P)-1-(4-циклобутил-2-метокси-5-метилфенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

31) (P)-1-(4-циклобутил-2-метоксифенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

32) (P)-1-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

33) (P)-1-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

34) (P)-1-(4-циклобутил-2-метокси-5-метилфенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

35) *транс*-(P)-N-(изоксазол-3-ил)-1-(2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

36) *транс*-(P)-1-(2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

37) *транс*-(P)-1-(2-метокси-5-метил-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

38) *транс*-(P)-1-(2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

39) *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

40) (P)-7-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

41) (P)-1-(4-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

42) (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

43) (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

44) *цис*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

45) *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

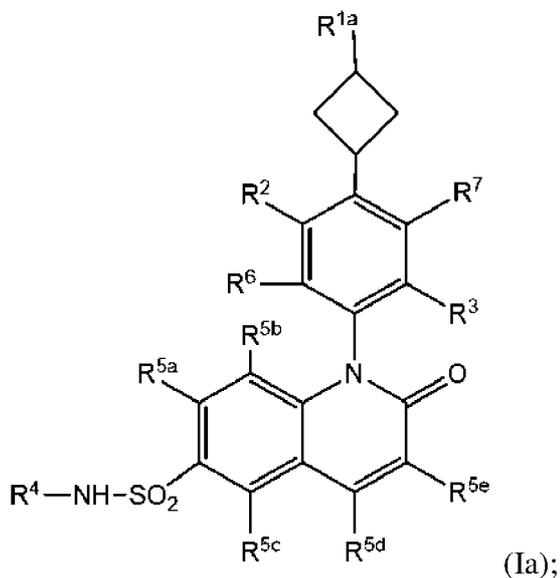
46) *транс*-(P)-5-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

47) (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

48) (P)-1-(5-хлор-4-(3,3-дифторциклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид или

49) *транс*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид.

[0047] В варианте осуществления 18 настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I), имеющее подформулу (Ia):



его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер или их смесь или его фармацевтически приемлемую соль, где соединение выбрано из следующего:

1) *цис*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

2) *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид;

3) *цис*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-((1S,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-

(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

4) *транс*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-((1S,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

5) *транс*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

6) *транс*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

7) *транс*-(P)-N-(изоксазол-3-ил)-1-(2-метокси-5-метил-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

8) *транс*-(P)-1-(2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

9) *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

10) (P)-7-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

11) (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

12) *цис*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

13) *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

14) *транс*-(P)-5-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид или

15) *транс*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)

16) фенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0048] В подварианте осуществления 18а варианта осуществления 18 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ia), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение выбрано из следующего:

1) *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

2) *транс*-(P)-N-(изоксазол-3-ил)-1-(2-метокси-5-метил-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

3) *транс*-(P)-1-(2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

4) *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

5) *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид или

б) *транс*-(P)-5-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0049] В подварианте осуществления 18b варианта осуществления 18 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ia), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение представляет собой *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0050] В подварианте осуществления 18c варианта осуществления 18 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ia), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой *транс*-(P)-N-(изоксазол-3-ил)-1-(2-метокси-5-метил-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

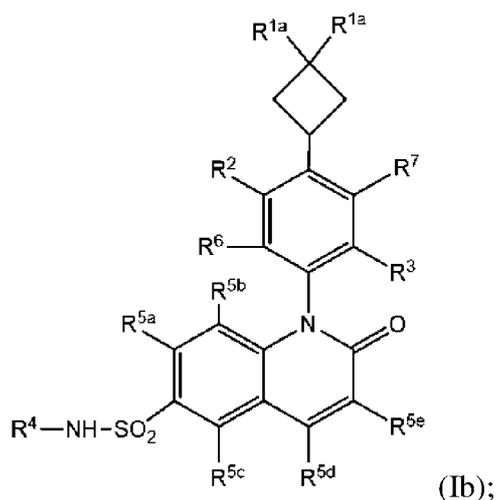
[0051] В подварианте осуществления 18d варианта осуществления 18 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ia), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой *транс*-(P)-1-(2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0052] В подварианте осуществления 18e варианта осуществления 18 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ia), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0053] В подварианте осуществления 18f варианта осуществления 18 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ia), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0054] В подварианте осуществления 18g варианта осуществления 18 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ia), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой *транс*-(P)-5-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0055] В варианте осуществления 19 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему подформулу (Ib):



его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которое выбрано из следующего:

- 1) (P)-1-(4-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;
- 2) (P)-1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;
- 3) *транс*-(P)-1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;
- 4) *цис*-(P)-1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;
- 5) *цис*-(P)-1-(5-хлор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;
- 6) *транс*-(P)-1-(5-хлор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;
- 7) (P)-1-(4-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид или
- 8) (P)-1-(5-хлор-4-(3,3-дифторциклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0056] В подварианте осуществления 19а варианта осуществления 19 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ib), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которое выбрано из следующего:

- 1) (P)-1-(4-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;
- 2) *транс*-(P)-1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;
- 3) *цис*-(P)-1-(5-хлор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид или
- 4) *транс*-(P)-1-(5-хлор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-

N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

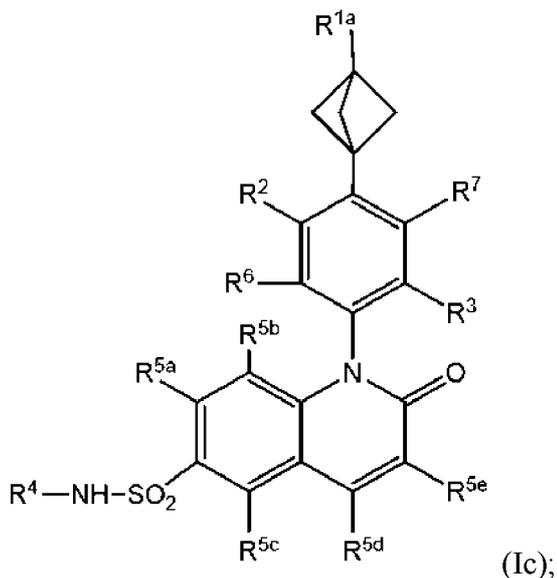
[0057] В подварианте осуществления 19b варианта осуществления 19 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ib), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой (P)-1-(4-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0058] В подварианте осуществления 19c варианта осуществления 19 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ib), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой *транс*-(P)-1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0059] В подварианте осуществления 19d варианта осуществления 19 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ib), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой *цис*-(P)-1-(5-хлор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0060] В подварианте осуществления 19e варианта осуществления 19 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ib), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой *транс*-(P)-1-(5-хлор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0061] В варианте осуществления 20 настоящее изобретение предусмотрено соединение формулы (I), имеющее подформулу (Ic),



его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер или их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из следующего:

[0062] (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид или

[0063] (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0064] В подварианте осуществления 20а варианта осуществления 20 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ic), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0065] В подварианте осуществления 20b варианта осуществления 20 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему вышеуказанную подформулу (Ic), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

[0001] В варианте осуществления 21 настоящее изобретение относится к атропоизомеру P каждого отдельного соединения, независимо, или их смеси, или их фармацевтически приемлемых солей, перечисленных в вариантах осуществления 18, 19 и 20 или любом их подварианте осуществления.

[0052] В варианте осуществления 22 настоящее изобретение относится к атропоизомеру M каждого отдельного соединения, независимо, или их смеси, или их фармацевтически приемлемых солей, перечисленных в вариантах осуществления 18, 19 и 20 или любом их подварианте осуществления.

[0053] В варианте осуществления 23 настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер или их смесь или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или любым из их подвариантов осуществления и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

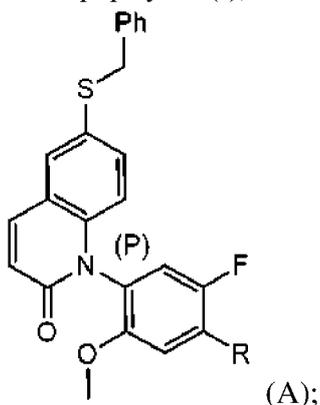
[0054] В варианте осуществления 24 настоящее изобретение относится к способам лечения боли, кашля или зуда, причем способы включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, его энантиомера, диастереоизомера, атропоизомера или их смеси или его фармацевтически приемлемых солей в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или любым из их подвариантов осуществления.

[0055] В варианте осуществления 25 настоящее изобретение относится к способам

по варианту осуществления 24, где боль выбрана из хронической боли, острой боли, невропатической боли, боли, ассоциированной с ревматоидным артритом, боли, ассоциированной с остеоартритом, боли, ассоциированной с раком, периферической диабетической невропатии и невропатической поясничной боли.

[0056] В варианте осуществления 26 настоящее изобретение относится к способам по варианту осуществления 24, где кашель выбран из поствирусного кашля, вирусного кашля или острого вирусного кашля. См. Dib-Hajj. et. al., "The Nav1.7 sodium channel: from molecule to man", Nature Reviews Neuroscience (2013), 14, 49-62.

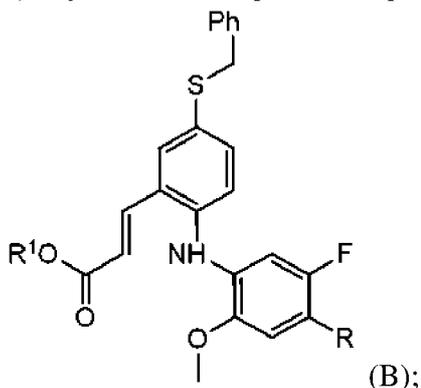
[0057] В варианте осуществления 27 в настоящем изобретении предусмотрен способ получения промежуточного соединения, используемого при получении соединения формулы (I), имеющего формулу (A):



где R представляет собой галоген;

включающий:

1) осуществление реакции трансолефинового соединения формулы (B):



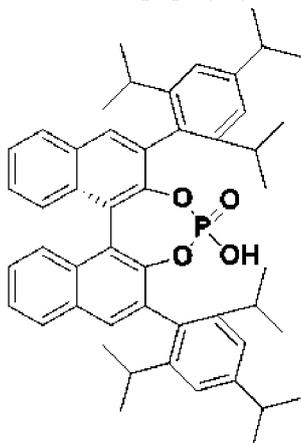
где R представляет собой галоген; и R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилил;

с УФ-светом или ближним УФ-светом с образованием цис-олефинового соединения (C); а также

2) осуществление реакции указанного соединения (C) с хиральной кислотой в органическом растворителе с образованием указанного соединения формулы (A).

[0058] В варианте осуществления 28 настоящее изобретение относится к способу по варианту осуществления 27, где указанная хиральная кислота представляет собой фосфорсодержащую хиральную кислоту.

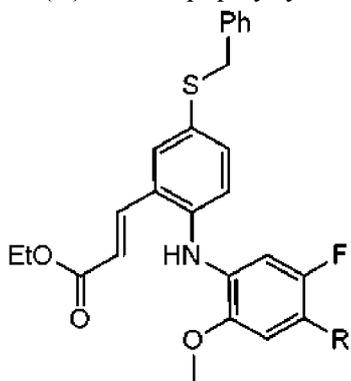
[0059] В варианте осуществления 29 настоящее изобретение относится к способу по варианту осуществления 27, где указанная хиральная кислота представляет собой (S)-TRIP, имеющий формулу



[0060] В варианте осуществления 30 настоящее изобретение относится к способу по варианту осуществления 27, где указанный органический растворитель представляет собой дихлорметан.

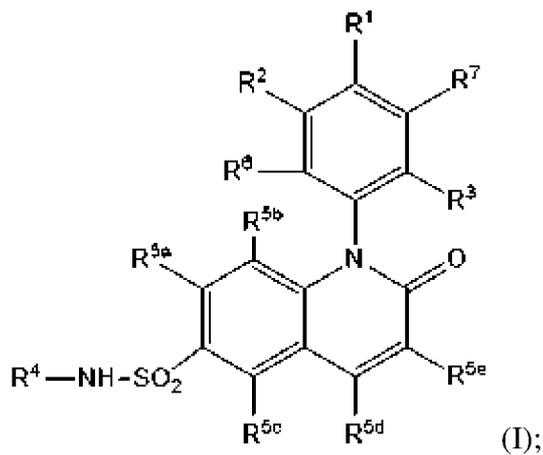
[0061] В варианте осуществления 31 настоящее изобретение относится к способу по варианту осуществления 27, где указанный R представляет собой бром.

[0062] В варианте осуществления 32 настоящее изобретение относится к способу по варианту осуществления 27, где указанный R<sup>1</sup> представляет собой этил; где соединение формулы (B) имеет формулу



[0063] В варианте осуществления 33 настоящее изобретение относится к способу по варианту осуществления 27, где в реакции (2) селективно образуется атропоизомер Р указанного соединения формулы (A).

[0064] В варианте осуществления 34 настоящее изобретение относится к способу по варианту осуществления 27, где указанное соединение формулы (A) используют в качестве промежуточного соединения при получении соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

$R^1$  представляет собой насыщенное или частично насыщенное 4-членное моноциклическое кольцо или 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное бициклическое кольцо; где указанное моноциклическое кольцо или бициклическое кольцо содержит 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранные из O и S; и где указанное моноциклическое кольцо или бициклическое кольцо замещено 0, 1, 2 или 3 группами  $R^{1a}$ , выбранными из гидрокси, галогена,  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{1-8}$ галогеналкил,  $-O-C_{1-4}$ алкил,  $-O-C_{1-8}$ галогеналкил,  $-C(=O)C_{1-4}$ алкил,  $-O-C(=O)C_{1-4}$ алкил,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-4}$ алкил или  $-N(C_{1-4}$ алкил) $C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой H, галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил;

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-O-C_{1-6}$ алкил или  $-CN$ ;

$R^4$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  представляет собой водород; и

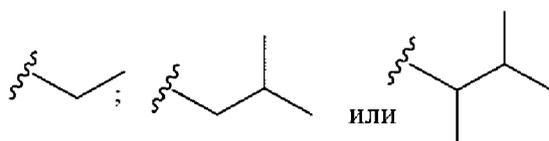
каждый из  $R^{5a}$ ;  $R^{5b}$ ;  $R^{5c}$ ;  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо представляет собой водород или галоген; и

при этом селективно образуется атропоизомер Р указанного соединения формулы (I).

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0065] Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено выше, их энантиомерам, диастереоизомерам, атропоизомерам или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям содержащим соединение формулы (I), его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер или их смесь или его фармацевтически приемлемую соль, и способам лечения заболеваний и/или состояний, таких как боль, с применением соединений формулы (I), их энантиомеров, диастереоизомеров, атропоизомеров или их смеси или их фармацевтически приемлемых солей.

[0066] Термин " $C_{\alpha-\beta}$ алкил" означает алкилильную группу, содержащую не менее  $\alpha$  и не более  $\beta$  атомов углерода в разветвленном или линейном взаимном расположении или любую комбинацию из двух, где  $\alpha$  и  $\beta$  представляют собой целые числа. Обозначение  $C_0$ алкил обозначает прямую связь. Примеры  $C_{1-6}$ алкил включают без ограничения



следующие:

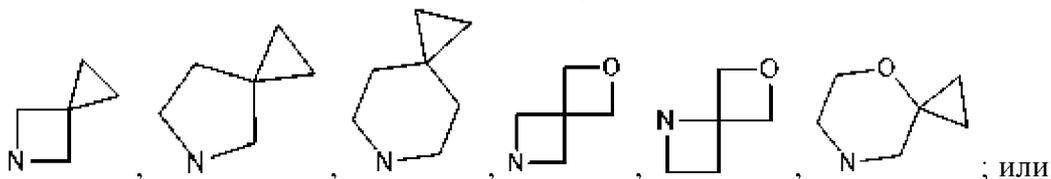
[0067] Термин "галогено" или "галоген" означает атомы галогенов, выбранные из F, Cl, Br или I.

[0068] Термин " $C_{\alpha-\beta}$ галогеналкил" означает алкил-группу, определенную в данном документе, в которой по меньшей мере один из атомов водорода заменен атомом галогена, как определено в данном документе. Обычные  $C_{\alpha-\beta}$ галогеналкил-группы представляют собой  $C_{1-3}$ фторалкил. Примером обычной  $C_{1-3}$ фторалкил-группы является  $-CF_3$ .

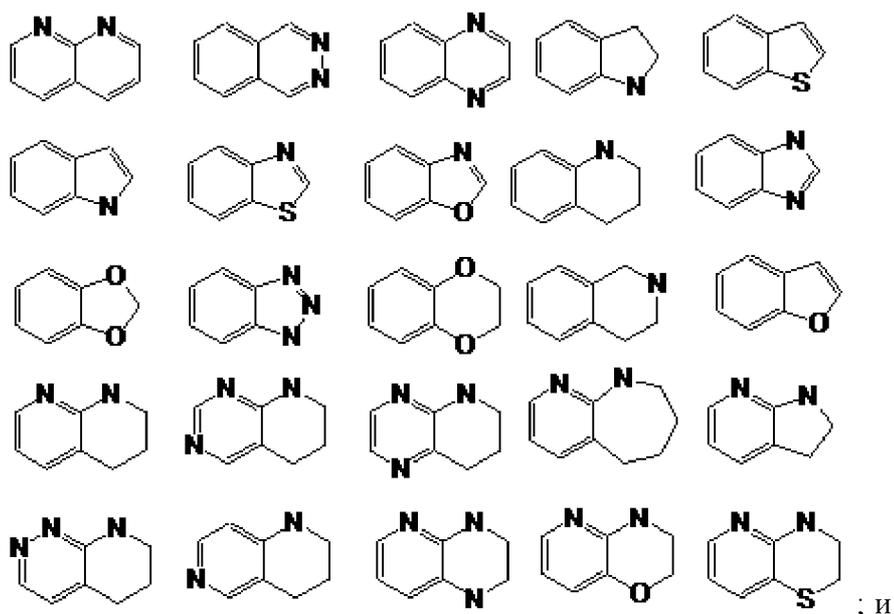
[0069] Термин "гетероатом", используемый в данном документе, означает атом кислорода, азота или серы.

[0070] Термин "моноциклическое кольцо", используемый в данном документе, означает группу, которая включает одно единственное кольцо. Моноциклическое кольцо может быть карбоциклическим (все из атомов в кольце представляют собой атомы углерода) или гетероциклическим (атомы в кольце включают по меньшей мере 1 гетероатом, например 1, 2 или 3 гетероатома, такие как N, O или S, в дополнение к атомам углерода). Примеры моноциклических колец включают, но не ограничиваются ими: циклобутил, циклопентил или циклогексил.

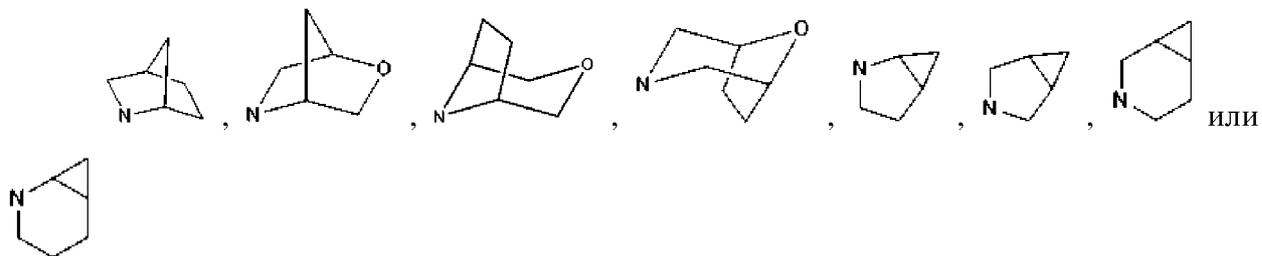
[0071] Термин "бициклическое кольцо", используемый в данном документе, означает группу, состоящую из двух соединенных колец. Бициклическое кольцо может быть карбоциклическим (все из атомов в кольце представляют собой атомы углерода) или гетероциклическим (атомы в кольце включают по меньшей мере один гетероатом, например 1, 2 или 3 гетероатома, такие как N, O или S, в дополнение к атомам углерода). Два кольца могут одновременно быть алифатическими (например, декалин и норборнан), или могут быть ароматическими (например, нафталин), или могут представлять собой комбинацию алифатического и ароматического (например, тетралин). Бициклические кольца включают (а) спироциклические соединения, где два кольца имеют общий только один атом, спиро-атом, которым обычно является четвертичный углерод. Примеры спироциклического соединения включают без ограничения:



(b) конденсированные бициклические соединения, где два кольца имеют два общих смежных атома. Другими словами, кольца имеют одну общую ковалентную связь, т. е. атомы в голове моста являются непосредственно соединенными (например,  $\alpha$ -туйен и декалин). Примеры конденсированных бициклических колец включают без ограничения:



(с) соединенные мостиковой связью бициклические соединения, где два кольца имеют три или больше общих атомов, разделяя два атома в голове моста мостиком, содержащим по меньшей мере один атом. Например, норборнан, также известный как бицикло[2.2.1]гептан, можно рассматривать как пару циклопентановых колец, каждое из которых имеет общих три из пяти атомов углерода. Примеры соединенных мостиковой связью бициклических колец включают без ограничения:



[0072] Термин "арил" означает циклический, ароматический углеводород. Примеры арильных групп включают фенил и нафтил. Обычные арильные группы представляют собой шести-тринадцатичленные кольца.

[0073] Термин "гетероарил" означает циклический ароматический углеводород, в котором один или несколько атомов углерода в арильной группе заменены гетероатомом. Если гетероарильная группа содержит более одного гетероатома, гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиримидинил, имидазолил, тиенил, фурил, пирозинил, пирролил, индолил, триазолил, пиридазинил, индазолил, пуринил, хинолизинил, изохинолил, хинолил, нафтиридинил, хиноксалинил, изотиазолил и бензо[b]тиенил. Обычные гетероарильные группы представляют собой пяти-тринадцатичленные кольца, содержащие от 1 до 4 гетероатомов. Особенно распространены гетероарильные группы, которые представляют собой пяти- и шестичленные кольца, содержащие от 1 до 3 гетероатомов.

[0074] Термин "насыщенный, частично-насыщенный или ненасыщенный" предусматривает заместители, насыщенные атомами водорода, заместители, полностью

ненасыщенные атомами водорода, и заместители, частично насыщенные атомами водорода.

[0075] Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, полученную традиционными средствами, и является широко известной специалистам в данной области. "Фармакологически приемлемые соли" включают основные соли неорганических и органических кислот, в том числе без ограничения хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, яблочной кислоты, уксусной кислоты, щавелевой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, молочной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, салициловой кислоты, бензойной кислоты, фенилуксусной кислоты, миндальной кислоты и т. п. Для дополнительных примеров "фармакологически приемлемых солей" см. Berge et. al., J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

[0076] Термин "замещенный" означает, что атом водорода в молекуле или группе заменен группой или атомом, отличным от водорода. Типичные заместители включают галоген, C<sub>1-8</sub>алкилил, гидроксил, C<sub>1-8</sub>алкилокси, -NR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>, нитро, циано, галоген или пергалогенC<sub>1-8</sub>алкилил, C<sub>2-8</sub>алкиленил, C<sub>2-8</sub>алкилинил, -SR<sup>x</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(=O)OR<sup>x</sup>, -C(=O)R<sup>x</sup>, где каждый R<sup>x</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-8</sub>алкилил. Отмечено, что когда заместителем является -NR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>, группы R<sup>x</sup> могут быть соединены вместе с атомом азота с образованием кольца.

[0077] Группа или атом, замещающие атом водорода, также называются заместителем.

[0078] Любая конкретная молекула или группа может иметь один или несколько заместителей в зависимости от количества атомов водорода, которые можно замещать.

[0079] Термин "незамещенный" означает атом водорода в молекуле или группе.

[0080] Символ "-" представляет ковалентную связь, а также может применяться в радикальной группе для обозначения точки присоединения к другой группе. В химических структурах символ обычно применяется для представления метильной группы в молекуле.

[0081] Термин "уходящая группа" обычно относится к группам, легко замещаемым нуклеофилом, таким как амин, тиол или спиртовой нуклеофил, или металлическим средством, таким как бороновые кислоты или боронаты, в условиях сочетания, катализируемого переходным металлом. Такие уходящие группы широко известны из уровня техники. Примеры таких уходящих групп включают без ограничения N-гидроксисукцинимид, N-гидроксibenзотриазол, галогениды, трифлаты, тозилаты и т. п. При необходимости в данном документе указаны предпочтительные уходящие группы.

[0082] Термин "защитная группа", как правило, относится к группам, широко известным из уровня техники, которые применяют для предотвращения нежелательных реакций, таких как нуклеофильные, электрофильные, окисление, восстановление и т. п., выбранных реакционноспособных групп, таких как карбокси-, amino-, гидрокси-, меркаптогруппа и т. п. При необходимости в данном документе указаны

предпочтительные защитные группы. Примеры защитных групп для аминогруппы включают без ограничения аралкилил, замещенный аралкилил, циклоалкиленилалкилил и замещенный циклоалкиленилалкилил, аллил, замещенный аллил, ацил, алкилоксикарбонил, аралкилоксикарбонил, силил и т. п. Примеры аралкилила включают без ограничения бензил, орто-метилбензил, тритил и бензгидрил, который может быть необязательно замещен галогеном, алкилилом, алкилокси-, гидрокси-, нитро-, ациламиногруппой, ацилом и т. п., и соли, такие как соли фосфония и аммония. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, инданил, антраценил, 9-(9-фенилфлуоренил), фенантренил, дуренил и т. п. Примеры циклоалкиленилалкилильных или замещенных циклоалкилиленилалкилильных радикалов, предпочтительно с 6-10 атомами углерода, включают без ограничения циклогексенилметил и т. п. Подходящие ацильные, алкилоксикарбонильные и аралкилоксикарбонильные группы включают бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, изо-бутоксикарбонил, бензоил, замещенный бензоил, бутирил, ацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталоил и т. п. Можно использовать смесь защитных групп для защиты одной и той же аминогруппы, как, например, первичная аминогруппа может быть защищена как аралкилильной группой, так и аралкилоксикарбонильной группой. Защитные группы для аминогруппы также могут образовывать гетероциклическое кольцо с атомом азота, к которому они присоединены, например 1,2-бис(метилен)бензол, фталимидил, сукцинимидил, малеимидил и т. п., и где такие гетероциклические группы дополнительно могут включать примыкающие арильные и циклоалкилильные кольца. Кроме того, гетероциклические группы могут быть моно-, ди- или три-замещенными, как, например, нитрофтальимидил. Аминогруппы также могут быть защищены от нежелательных реакций, таких как окисление, путем образования соли присоединения, такой как гидрохлорид, толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота и т. п. Многие защитные группы для аминогруппы также подходят для обеспечения защиты карбокси-, гидрокси- и меркаптогрупп. Например, аралкилильные группы. Алкилильные группы также являются подходящими группами для защиты гидрокси- и меркаптогрупп, как, например, трет-бутил.

[0083] Защитные группы удаляют в условиях, которые не влияют на оставшуюся часть молекулы. Такие способы широко известны в уровне техники и включают кислотный гидролиз, гидрогенолиз и т. п. Предпочтительный способ включает удаление защитной группы, как, например, удаление бензилоксикарбонильной группы посредством гидрогенолиза с применением палладиевого катализатора на углеродном носителе в подходящей системе растворителей, такой как спирт, уксусная кислота и т. п. или их смеси. *Трет*-бутоксикарбонильная защитная группа может быть удалена с применением неорганической или органической кислоты, такой как HCl или трифторуксусная кислота, в подходящей системе растворителей, такой как диоксан или метиленхлорид. Полученная аминная соль может быть легко нейтрализована с получением свободного амина. Защитная группа для карбоксигруппы, такая как метил, этил, бензил, *трет*-бутил, 4-метоксифенилметил и т. п., может быть удалена в условиях гидролиза и гидрогенолиза,

широко известных специалистам в данной области.

[0084] Также настоящим изобретением охватываются пролекарства соединений по настоящему изобретению. Пролекарство представляет собой активное или неактивное соединение, которое химически модифицируется благодаря физиологическому воздействию *in vivo*, такому как гидролиз, метаболизм и т. п., в соединение по настоящему изобретению после введения пролекарства пациенту. Пригодность и методики, применяемые для получения и применения пролекарств, широко известны специалистам в данной области. В отношении общего обсуждения пролекарств, включающих сложные эфиры, см. Svensson and Tunek *Drug Metabolism Reviews* 165 (1988) and Bundgaard *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985). Примеры замаскированного карбоксилат-аниона включают множество сложных эфиров, таких как алкилиловый (например, метиловый, этиловый), циклоалкилиловый (например, циклогексиловый), аралкилиловый (например, бензиловый, *p*-метоксибензиловый) и алкилилкарбонилоксиалкилиловый (например, пивалоилоксиметиловый). Амины маскируют как арилкарбонилокси метиловые замещенные производные, которые расщепляются эстеразами *in vivo* с высвобождением лекарственного средства и формальдегида (Bundgaard *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Кроме того, лекарственные средства, содержащие кислотную NH-группу, такую как имидазол, имид, индол и т. п., маскируют с помощью N-ацилоксиметильных групп (Bundgaard *Design of Prodrugs* Elsevier (1985)). Гидроксигруппы маскируют в виде сложных эфиров и простых эфиров. В EP 039051 (Sloan и Little, 11.04.81) раскрыты пролекарства на основе гидроксамовой кислоты с основанием Манниха, их получение и применение.

[0085] Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое обеспечивает уменьшение тяжести, облегчение или устранение одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния, или предупреждение или задержку возникновения одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния.

[0086] Термин "пациент" означает животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади, овцы и люди. Конкретными пациентами являются млекопитающие. Термин пациент включает самцов и самок.

[0087] Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что указанное вещество, такое как соединение формулы (I), или соль соединения формулы (I), или состав, содержащий соединение формулы (I), или конкретное вспомогательное вещество пригодны для введения пациенту.

[0088] Термины "лечение", "лечить" или "осуществление лечения" и т. п. включают предупреждающее (например, профилактическое) и паллиативное лечение.

[0089] Термин "вспомогательное вещество" означает любые фармацевтически приемлемую добавку, носитель, разбавитель, вспомогательное средство или другой ингредиент, отличный от активного фармацевтического ингредиента (API), которые, как правило, включают для составления и/или введения пациенту.

[0090] Соединения согласно настоящему изобретению вводят пациенту в

терапевтически эффективном количестве. Соединения можно вводить отдельно или в виде части фармацевтически приемлемых композиции или состава. Кроме того, соединения или композиции можно вводить одновременно, как, например, посредством болюсной инъекции, путем нескольких введений, например путем последовательного приема таблеток, или можно обеспечивать практически равномерную доставку на протяжении некоторого периода времени, как например с применением трансдермальной доставки. Также следует отметить, что доза соединения может изменяться с течением времени.

[0091] Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или с другими фармацевтически активными соединениями. Другие фармацевтически активные соединения могут быть предназначены для лечения того же заболевания или состояния, что и соединения по настоящему изобретению, или другого заболевания или состояния. Если пациент должен получать или получает несколько фармацевтически активных соединений, соединения можно вводить одновременно или последовательно. Например, в случае таблеток активные соединения могут находиться в одной таблетке или в отдельных таблетках, которые можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке. Кроме того, следует определить, что композиции могут представлять собой разные формы. Например, одно или несколько соединений можно доставлять с помощью таблетки, а другое вводить с помощью инъекции или перорально в виде сиропа. Предусмотрены все комбинации, способы доставки и последовательности введения.

[0092] Соединения по настоящему изобретению могут быть применены в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания и/или состояния, опосредованного Nav 1.7, такого как боль, хронический кашель или зуд.

[0093] Боль обычно делится на основные типы: хроническая и острая боль в зависимости от продолжительности боли. Как правило, хроническая боль длится более 3 месяцев. Примеры хронической боли включают боль, ассоциированную с ревматоидным артритом, остеоартритом, пояснично-крестцовой радикулопатией или раком. Хроническая боль также включает идиопатическую боль, то есть боль, не имеющую установленной причины. Примером идиопатической боли является фибромиалгия.

[0094] Другой тип боли - ноцицептивная боль. Ноцицептивная боль вызывается стимуляцией периферических нервных волокон, которые реагируют на очень болезненные явления, такие как термические, механические или химические раздражители.

[0095] Еще одним типом боли является невропатическая боль. Невропатическая боль представляет собой боль, вызванную повреждением или заболеванием, поражающим часть нервной системы. Фантомная боль в конечностях является разновидностью невропатической боли. При фантомной боли в конечностях тело обнаруживает боль в той части тела, которой больше не существует. Например, пациент, которому ампутировали ногу, может чувствовать боль в ноге, даже если ноги больше нет.

[0096] В одном варианте осуществления способов лечения, предусмотренных

настоящим изобретением, в которых применяют соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, заболевание представляет собой хроническую боль. В другом аспекте хроническая боль ассоциирована без ограничения с постгерпетической невралгией (опоясывающим лишаем), ревматоидным артритом, остеоартритом, диабетической невропатией, комплексным регионарным болевым синдромом (CRPS), болью, вызванной раком или химиотерапией, хронической болью в спине, фантомной болью в конечностях, невралгией тройничного нерва, ВИЧ-индуцированной невропатией, нарушениями в виде кластерной головной боли и мигренью, первичной эритромелалгией и пароксизмальным экстремальным болевым расстройством. Другие показания к применению ингибиторов Nav 1.7 включают без ограничения депрессию (Morinville et al., *J Comp Neurol.*, 504:680-689 (2007)), биполярные расстройства и другие расстройства ЦНС (Ettinger and Argoff, *Neurotherapeutics*, 4:75-83 (2007)), эпилепсию: там же и (Gonzalez, Termin, Wilson, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, 29:168-192 (2006)), рассеянный склероз (Bockman, *Nature Neurosci.* 7:932-941 (2006)), болезнь Паркинсона (Do and Bean, *Neuron* 39:109-120 (2003); Puopolo et al., *J. Neurosci.* 27:645-656 (2007)), синдром беспокойных ног, атаксию, тремор, слабость мышц, дистонию, столбняк (Hamann M., et. al., *Exp. Neurol.* 184(2):830-838, 2003), тревожность, депрессию (McKinney V. C, et. al., *Genes Brain Behav.* 7(6):629-638, 2008), нарушение обучения и запоминания, нарушение когнитивных функций (Woodruff-Pak D. S., et. al., *Behav. Neurosci.* 120(2):229-240, 2006), сердечную аритмию и фибрилляцию, сократимость, застойную сердечную недостаточность, синдром слабости синусового узла (Haufe V., et. al., *J Mol. Cell Cardiol.* 42(3):469-477, 2007), шизофрению, нейропротекцию после инсульта, злоупотребление наркотиками и алкиологом (Johannessen L. C., *CNS Drugs* 22(1)27-47, 2008), болезнь Альцгеймера (Kim D. Y., et. al., *Nat. Cell. Biol.* 9(7):755-764, 2007) и рак (Gillet L., et. al., *J Biol Chem* 2009, Jan 28 (epub)).

[0097] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения острой и/или хронической воспалительной и невропатической боли, зубной боли, общей головной боли, мигрени, кластерной головной боли, смешанных сосудистых и несосудистых синдромов, тензионной головной боли, общего воспаления, артрита, ревматических заболеваний, ревматоидного артрита, остеоартрита, воспалительных заболеваний кишечника, воспалительных заболеваний глаз, воспалительных или нестабильных заболеваний мочевого пузыря, псориаза, кожных жалоб с воспалительными компонентами, хронических воспалительных состояний, воспалительной боли и ассоциированной с ней гипералгезией и аллодинией, невропатической боли и ассоциированной с ней гипералгезией и аллодинией, боли при диабетической невропатии, каузалгии, симпатически поддерживаемой боли, деафферентационных болевых синдромов, бронхиальной астмы, поражения или дисфункции эпителиальной ткани, простого герпеса, нарушения моторики внутренних органов в дыхательной, мочеполовой, желудочно-кишечной или сосудистой областях, ран, ожогов, аллергических кожных реакций, кожного зуда, витилиго, общих нарушений желудочно-кишечного тракта, язвы

желудка, язв двенадцатиперстной кишки, диареи, поражений желудка, вызванных некротизирующими средствами, роста волос, вазомоторного или аллергического ринита, бронхиальных нарушений или нарушений мочевого пузыря, включающему стадию введения соединения по настоящему изобретению. Предпочтительным типом боли, подлежащей лечению, является хроническая невропатическая боль. Другим предпочтительным типом боли, подлежащей лечению, является хроническая воспалительная боль.

[0098] В другом аспекте настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению можно применять в сочетании с другими соединениями, которые применяют для лечения боли. Примеры таких других соединений включают без ограничения аспирин, цефекоксиб, гидрокодон, оксикодон, кодеин, фентанил, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, ацетаминофен, габапентин и прегабалин. Примеры классов лекарственных препаратов, которые содержат соединения, которые можно применять в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, включают нестероидные противовоспалительные соединения (NSAIDS), стероидные соединения, ингибиторы циклооксигеназы и опиоидные анальгетики.

[0099] Соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения диабета, ожирения и/или для облегчения снижения веса.

[00100] Соединения по настоящему изобретению можно применять в сочетании с другими фармацевтически активными соединениями. Следует отметить, что термин "фармацевтически активные соединения" может включать биологические препараты, такие как белки, антитела и пептидные антитела.

[00101] Поскольку в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено лечение заболевания/состояний с помощью комбинации фармацевтически активных соединений, которые можно вводить отдельно, настоящее изобретение дополнительно относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение по настоящему изобретению и второе фармацевтическое соединение. Набор содержит контейнер для содержания отдельных композиций, такой как разделенный на части флакон или пакет из фольги, разделенный на части. Дополнительные примеры контейнеров включают шприцы, коробки и мягкие резервуары. Как правило, набор содержит инструкции по применению отдельных компонентов. Форма набора особенно предпочтительна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в разных лекарственных формах (например, перорально и парентерально), вводят с различными интервалами между введением лекарственного средства, или когда подбор дозы отдельных компонентов комбинации будет назначаться терапевтом или ветеринаром.

[00102] Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических стандартных лекарственных форм (таблеток, капсул и т. п.). Блистерные упаковки в основном состоят из листа относительно

жесткого материала, покрытого фольгой, предпочтительно из прозрачного пластического материала. В ходе процесса упаковки в пластиковой фольге формируют углубления. Углубления соответствуют размеру и форме таблеток или капсул, подлежащих упаковке. Далее таблетки или капсулы помещают в углубления и листом относительно жесткого материала герметизируют пластиковую фольгу со стороны, противоположной направлению формирования углублений. В результате таблетки или капсулы оказываются герметично запечатанными в углублениях между пластиковой фольгой и листом. Предпочтительно прочность листа является такой, что таблетки или капсулы могут быть извлечены из блистерной упаковки вручную при приложении давления на углубления с образованием отверстия в листе на месте углубления. Далее таблетку или капсулу можно извлечь через указанное отверстие.

[00103] Может требоваться обеспечение средства напоминания на наборе, например, в виде цифр рядом с таблетками или капсулами, при этом цифры будут соответствовать дням режима, в которые следует принимать таблетки или капсулы, обозначенные таким образом. Другой пример такого средства напоминания представляет собой календарь, напечатанный на карточке, например, следующим образом: "первая неделя, понедельник, вторник, . . . и т. д. . . вторая неделя, понедельник, вторник, . . ." и т. д. Другие вариации средств напоминания будут очевидными. "Суточная доза" может представлять собой одну таблетку или капсулу или несколько пилюль или капсул для приема в конкретный день. Кроме того, суточная доза соединения по настоящему изобретению может состоять из одной таблетки или капсулы, при этом суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул, и наоборот. Это должно отображаться в средстве напоминания и способствовать правильному введению активных средств.

[00104] В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается диспенсер, сконструированный для отпуска суточных доз во время и в порядке их предусмотренного применения. Предпочтительно диспенсер оборудован средством напоминания, чтобы дополнительно облегчить соблюдение пациентом режима. Примером такого средства напоминания является механический счетчик, который показывает количество суточных доз, которые были выданы. Другой пример такого средства напоминания представляет собой средство напоминания с питанием от аккумулятора в виде микрочипа в сочетании с жидкокристаллическим экраном или звуковым сигналом напоминания, который, например, считывает дату приема предыдущей суточной дозы и/или напоминает о времени приема следующей дозы.

[00105] Соединения по настоящему изобретению и другие фармацевтически активные соединения, при необходимости, могут быть введены пациенту либо перорально, ректально, парентерально (например, внутривенно, внутримышечно или подкожно), интрацестерально, внутривагинально, внутрибрюшинно, интравезикально, местно (например, порошки, мази или капли), либо в качестве буккального или назального спрея. Предусмотрены все способы, которые применяют специалисты в

данной области техники для введения фармацевтически активного средства.

[00106] Композиции, подходящие для парентеральной инъекции, могут предусматривать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для восстановления в стерильные инъекционные растворы или дисперсии. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или сред-носителей включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и т. п.), их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

[00107] Такие композиции также могут содержать вспомогательные средства, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Загрязнение микроорганизмами может быть предупреждено добавлением различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т. п. Кроме того, может быть желательным включение средств для поддержания изотоничности, например, сахаров, хлорида натрия и т. п. Пролонгированная абсорбция инъекционных фармацевтических композиций может быть достигнута за счет использования средств, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00108] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним обычным инертным вспомогательным веществом (или носителем), таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, или (a) наполнителями или сухими разбавителями, такими как виды крахмала, лактоза, сахароза, маннит и кремниевая кислота; (b) связующими средствами, такими как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь; (c) увлажняющими средствами, такими как глицерин; (d) разрыхляющими средствами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые сложные силикаты и карбонат натрия; (e) средствами, замедляющими растворение, такими как парафин; (f) средствами, ускоряющими абсорбцию, такими как соединения четвертичного аммония; смачивающими средствами, такими как цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (g) адсорбентами, такими как каолин и бентонит; и (h) смазывающими средствами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия или их смеси. В случае капсул и таблеток лекарственная форма может также содержать буферные средства.

[00109] Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с применением

таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

[00110] Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолубильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные из уровня техники. Они также могут содержать средства, придающие непрозрачность, а также могут представлять собой такие композиции, которые высвобождают активное соединение или соединения в определенной части кишечного тракта замедленным способом. Примерами заливочных композиций, которые могут использоваться, являются полимерные вещества и воски. Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме, при необходимости, с одним или несколькими описанными выше вспомогательными веществами.

[00111] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к активным соединениям, жидкая лекарственная форма может содержать инертные разбавители, обычно применяемые в уровне техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла, в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана или смеси указанных веществ и т. п.

[00112] Помимо таких инертных разбавителей, композиция может содержать вспомогательные средства, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы. Суспензии в дополнение к активному соединению могут содержать суспендирующие средства, как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант или смеси указанных веществ и т. п.

[00113] Композиции для ректального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими вспомогательными веществами или носителями, не вызывающими раздражения, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при обычной комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, таким образом, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активный компонент.

[00114] Лекарственные формы для местного введения соединения по настоящему изобретению включают мази, порошки, спреи и ингаляционные формы. Активное соединение или подходящие соединения смешивают в стерильных условиях с физиологически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферами или

пропеллентами, которые могут быть необходимы. Глазные составы, глазные мази, порошки и растворы также предусмотрены в объеме настоящего изобретения.

[00115] Соединения по настоящему изобретению можно вводить пациенту в терапевтически эффективных дозировках. Конкретная доза и диапазон доз, которые можно применять, зависят от множества факторов, в том числе потребностей пациента, тяжести состояния или заболевания, подлежащего лечению, и фармакологической активности вводимого соединения.

[00116] Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтически приемлемых солей, сокристаллов, сложных эфиров, амидов или пролекарств. Термин "соли" относится к неорганическим и органическим солям соединений по настоящему изобретению. Соли могут быть получены *in situ* в ходе заключительного выделения и очистки соединения или посредством отдельного осуществления реакции очищенного соединения в форме его свободных основания или кислоты с подходящими органическими или неорганическими основанием или кислотой и выделения полученной таким образом соли. Иллюстративные соли включают соли, представляющие собой гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, нитрат, ацетат, оксалат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат и лаурилсульфонат и т. п. Соли могут включать соли на основе катионов щелочных и щелочноземельных металлов, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний и т. п., а также нетоксичных катионов аммония, четвертичного аммония и амина, в том числе без ограничения аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламина, диметиламина, триметиламина, триэтиламина, этиламина и т. п. См., например, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

[00117] Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений по настоящему изобретению включают сложные  $C_1$ - $C_8$ алкилиловые эфиры. Приемлемые сложные эфиры также включают в себя сложные  $C_5$ - $C_7$ циклоалкилиловые эфиры, а также сложные арилалкилиловые эфиры, такие как бензиловые. Обычно используют сложные  $C_1$ - $C_4$ алкилиловые эфиры. Сложные эфиры соединений по настоящему изобретению могут быть получены согласно способам, хорошо известным в уровне техники.

[00118] Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений по настоящему изобретению включают амиды, полученные из аммония, первичные  $C_1$ - $C_8$ алкилиламины и вторичные  $C_1$ - $C_8$ диалкилиламины. В случае вторичных аминов амин также может иметь форму 5- или 6-членной гетероциклоалкилильной группы, содержащей по меньшей мере один атом азота. Обычно используют амиды, полученные из аммония, первичные  $C_1$ - $C_3$ алкилиламины и вторичные  $C_1$ - $C_2$ диалкилиламины. Амиды соединений по настоящему изобретению могут быть получены согласно способам, хорошо известным специалистам из уровня техники.

[00119] Термин "пролекарство" означает соединения, которые преобразуются *in vivo* с получением соединения согласно настоящему изобретению. Преобразование может

происходить с помощью различных механизмов, например, посредством гидролиза в крови. Обсуждение применения пролекарств представлено в T. Higuchi and W. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S., и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[00120] Для иллюстрации, если соединение согласно настоящему изобретению содержит функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может содержать сложный эфир, образованный путем замены атома водорода в кислотной группе группой, такой как (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилил, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)алкиланоилоксиметил, 1-(алкиланоилокси)этил, содержащий от 4 до 9 атомов углерода, 1-метил-1-(алкиланоилокси)этил, содержащий от 5 до 10 атомов углерода, алкилоксикарбонилоксиметил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкилоксикарбонилокси)этил, содержащий от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкилоксикарбонилокси)этил, содержащий от 5 до 8 атомов углерода, N-(алкилоксикарбонил)аминометил, содержащий от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкилоксикарбонил)аминометил), содержащий от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидил, 4-критонолактонил, гамма-бутиролактон-4-ил, ди-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкилиламино(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкилил (такой как β-диметиламиноэтил), карбамоил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкилил, N, N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкилилкарбамоил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкилил и пиперидино-, пирролидино- или морфолино(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкилил.

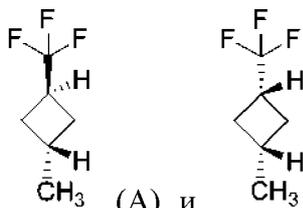
[00121] Подобным образом, если соединение согласно настоящему изобретению содержит спиртовую функциональную группу, пролекарство может быть образовано путем замены атома водорода в спиртовой группе группой, такой как (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиланоилоксиметил, 1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиланоилокси)этил, 1-метил-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиланоилокси)этил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилоксикарбонилоксиметил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилоксикарбониламинометил, сукциноил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиланоил, α-амино(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиланоил, арилатил и α-аминоацил или α-аминоацил-α-аминоацил, где каждая α-аминоацильная группа независимо выбрана из встречающихся в природе L-аминокислот, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилил)<sub>2</sub> или гликозила (радикала, полученного в результате удаления гидроксильной группы полуацетальной формы углевода).

[00122] Кроме того, если соединение по настоящему изобретению содержит сульфонамидный фрагмент, пролекарство может быть получено заменой сульфонида N(H) группой, такой как -CH<sub>2</sub>P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилил)<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилил.

[00123] Соединения по настоящему изобретению также включают таутомерные формы пролекарств.

[00124] Соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений, а также их смеси, в том числе рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрены все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение содержит двойную связь или дизамещенную

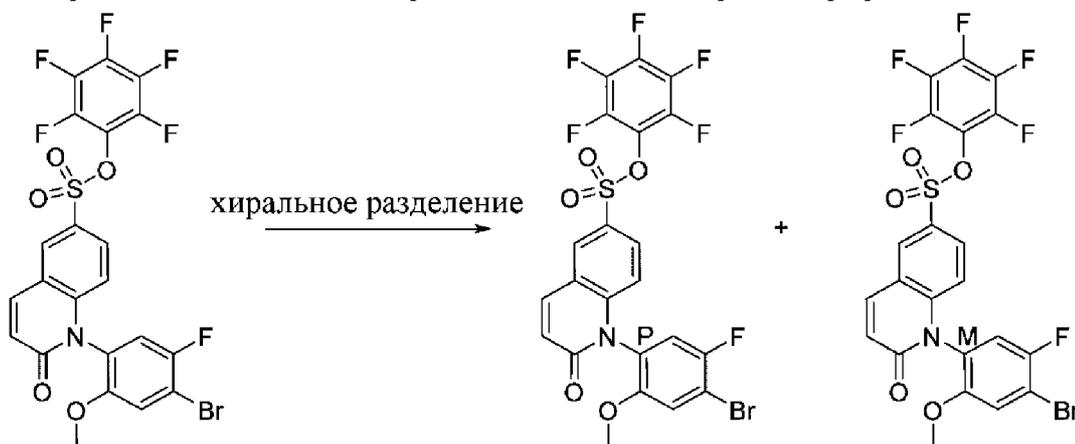
циклоалкилильную группу, охватываются как *цис*-, так и *транс*-изомеры, если не указан конкретный изомер, а также смеси. В соединениях, содержащих дизамещенный циклоалкилил, *цис*- и *транс*-изомеры относятся к относительным положениям замещений.



Например: (A) и (B). (A) представляет собой *транс*-циклобутильный изомер, поскольку группа -CF<sub>3</sub> направлена вверх, причем группа -CH<sub>3</sub> направлена вниз, при этом (B) представляет собой *цис*-циклобутильный изомер, поскольку как группа -CF<sub>3</sub>, так и группы -CH<sub>3</sub> направлены вниз.

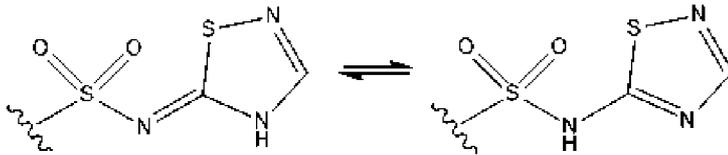
[00125] Смеси стереоизомеров, такие как диастереомерные смеси, могут быть разделены на их отдельные стереохимические компоненты на основании их физико-химических различий с помощью известных способов, таких как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры также могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем осуществления реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, спиртом), разделения диастереомеров и превращения (например, в результате гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры.

[00126] Соединения общей формулы (I) также могут существовать в форме атропоизомеров. Атропоизомеры представляют собой соединения с идентичными структурными формулами, но имеющие особую пространственную конфигурацию, возникающую в результате ограниченного вращения вокруг одинарной связи из-за стерических затруднений по обе стороны от этой одинарной связи. Атропоизомерия не зависит от присутствия стереогенных элементов, таких как асимметричный углерод. Термины "атропоизомер P" или "атропоизомер M" применяют в данном документе с целью четко назвать два атропоизомера одной и той же пары. Например, следующее промежуточное соединение, имеющее следующую структуру, можно разделить на пару атропоизомеров P и M с помощью хиральной колоночной хроматографии:



[00127] Соединения по настоящему изобретению могут находиться в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода (гидрат), этанол и т. п. В настоящем изобретении предусмотрены и охвачены как сольватированные, так и несольватированные формы.

[00128] Также возможно, что соединения согласно настоящему изобретению могут находиться в различных таутомерных формах. Предусмотрены все таутомеры соединений согласно настоящему изобретению. Например, все таутомерные формы тетразольного фрагмента включены в настоящее изобретение. Кроме того, например, все кето-енольные или имин-енаминные формы соединений включены в настоящее изобретение. Другие примеры таутомерии следующие:



[00129] Специалистам в данной области техники будет понятно, что названия и структуры соединений, содержащиеся в данном документе, могут быть основаны на конкретном таутомере соединения. Хотя могут применяться название или структура только для конкретного таутомера, подразумевается, что в настоящем изобретении охвачены все таутомеры, если не указано иное.

[00130] Также подразумевается, что в настоящем изобретении охвачены соединения, которые синтезированы *in vitro* с применением лабораторных методик, таких как широко известные специалистам в области химического синтеза; или синтезированы с применением методик *in vivo*, например, посредством метаболизма, ферментации, расщепления и т. п. Также предусматривается, что соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением комбинации методик *in vitro* и *in vivo*.

[00131] Настоящее изобретение также включает меченные изотопами соединения, идентичные приведенным в данном документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно обнаруженных в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$ . В другом аспекте соединения по настоящему изобретению содержат один или несколько атомов дейтерия ( $2\text{H}$ ) вместо одного или нескольких атомов водорода.

[00132] Соединения по настоящему изобретению, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например, соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , применимы для анализов распределения лекарственного средства и/или

субстрата в тканях. Содержащие тритий, т. е.  $^3\text{H}$ , углерод-14, т. е.  $^{14}\text{C}$ , изотопы особенно предпочтительны вследствие простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е.  $^2\text{H}$ , может предоставлять некоторые терапевтические преимущества, возникающие вследствие более высокой устойчивости к инактивации в процессе метаболизма, например, повышенный период полувыведения *in vivo* или сниженные требования к дозировке, и, следовательно, могут быть более предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению в основном могут быть получены путем замены немеченного изотопами реагента легко доступным меченым изотопами реагентом.

[00133] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных твердых состояниях, в том числе кристаллических состояниях и в аморфном состоянии. Различные кристаллические состояния, также называемые полиморфами, и аморфные состояния соединений по настоящему изобретению рассматриваются как часть настоящего изобретения.

[00134] Все патенты и другие публикации, изложенные в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00135] Примеры, представленные ниже, иллюстрируют конкретные варианты осуществления настоящего изобретения. Такие примеры предназначены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения каким-либо образом.

[00136] Следует отметить, что, если процент (%) применяют по отношению к жидкости, он представляет собой процент по объему относительно раствора. При применении по отношению к твердому веществу он представляет собой процент относительно композиции твердых веществ. Материалы, полученные от коммерческих поставщиков, как правило, применяли без дополнительной очистки. Реакции, подразумевающие чувствительные к воздуху или влаге реагенты, как правило, выполняли в атмосфере азота или аргона. Чистоту измеряли с применением системы высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с УФ-обнаружением при 254 нм и 215 нм (система А: HALO C8, 3,0×50 мм, 2,7 мкм, 5-95%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA в течение 2,0 мин. при 2,0 мл/мин.) (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Калифорния). Хроматографию на силикагеле, как правило, выполняли с предварительно загруженными картриджами с силикагелем (BIOTAGE®, Упсала, Швеция или Teledyne-Isco, Линкольн, штат Небраска, США).  $^1\text{H}$  ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker AV-400 (400 МГц) (Bruker Corporation, Мэдисон, штат Висконсин) или спектрометре Varian (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Калифорния), работающем при 400 МГц, при температуре окружающей среды. Все наблюдаемые протоны приведены в частях на миллион (ppm) в слабом поле от тетраметилсилана (TMS) или другого внутреннего эталона в соответствующем указанном растворителе. Данные приведены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (s=синглет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, br=широкий, m=мультиплет), константы взаимодействия и число протонов. Масс-спектральные (MS) данные низкого разрешения определяли на Agilent 1100 Series (Agilent

Technologies, Санта-Клара, штат Калифорния) для LC/MS с УФ-обнаружением при 254 нм и 215 нм и в режиме электрораспыления (ESI) с низким резонансом.

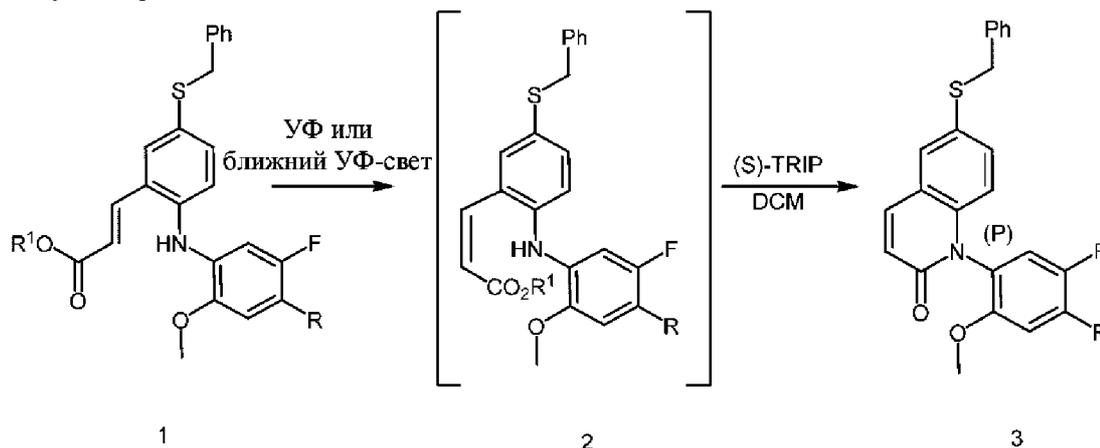
[00137] Следующие аббревиатуры могут применяться в данном документе:

2-PrOH	изопропанол
AgOTf	трифторметансульфонат серебра(I)
AIBN	азобисизобутиронитрил
водн.	водный
Bu	бутил
са.	приблизительно
см	сантиметр(ы)
CPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметиламино-1,1'- бифенил
DAST	трифторид диэтиламиносеры
DBA	дибензилиденацетон
DCM	дихлорметан
дезоксифтор	трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры
DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
DMF	N, N-диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
ESI или ES	ионизация электрораспылением
Et	этил
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
г	грамм(ы)
ч	час(ы)
HPLC	жидкостная хроматография при высоком давлении
IPA	2-пропанол
кг	килограмм(ы)
л	литр(ы)
LCMS	масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией
LHMDS	гексаметилдисилазид лития
M	молярный
масса/заряд	масса, деленная на заряд
Me	метил

MeOH	метанол
Me-THF	метилтетрагидрофуран
мг	миллиграмм(ы)
МГц	мегагерц
мин	минута(-ы)
мл или мл	миллилитр(ы)
ммоль	миллимоль(-и)
моль	моль(-и)
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
н.	нормальный
NaOMe	метоксид натрия
n-Bu	н-бутил
NEt <sub>3</sub>	триэтиламин
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
OAc	ацетат
OTf	трифторметансульфонат
PFP-OH	перфторфенол
Ph	фенил
PhMe	толуол
PMB	4-метоксибензил
ppm	части на миллион
Pr	пропил
рац.	рацемический
к. т.	комнатная температура
нас.	насыщенный
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
TBAF	фторид тетра-н-бутиламмония
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
Ti(OiPr) <sub>4</sub>	изопропоксид титана(IV)
TLC	тонкослойная хроматография
TMS-CF <sub>3</sub>	(трифторметил)триметилсилан
вес. %	процент по весу
XantPhos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

[00138] Следующие соединения, представленные в данном документе в качестве примеров настоящего изобретения, и их промежуточные соединения в качестве строительных блоков для получения соединений, предусмотренных настоящим изобретением, могут быть получены посредством различных способов и стратегий синтеза, описанных в данном документе ниже. Данные и другие соединения, предусмотренные настоящим изобретением, также могут быть получены с использованием способов, описанных в публикации международной заявки № WO 2014/201206, поданной 12 июня 2014 г., описание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00139] Кроме того, авторы настоящего изобретения разработали фотохимическое атроп-селективное замыкание кольца для образования N-арилхинолиновых соединений. В частности, P-атропоизомерное соединение 3 селективно образуется в фотохимической реакции настоящего изобретения. Общее представление стадии фотохимии по настоящему изобретению описано ниже:

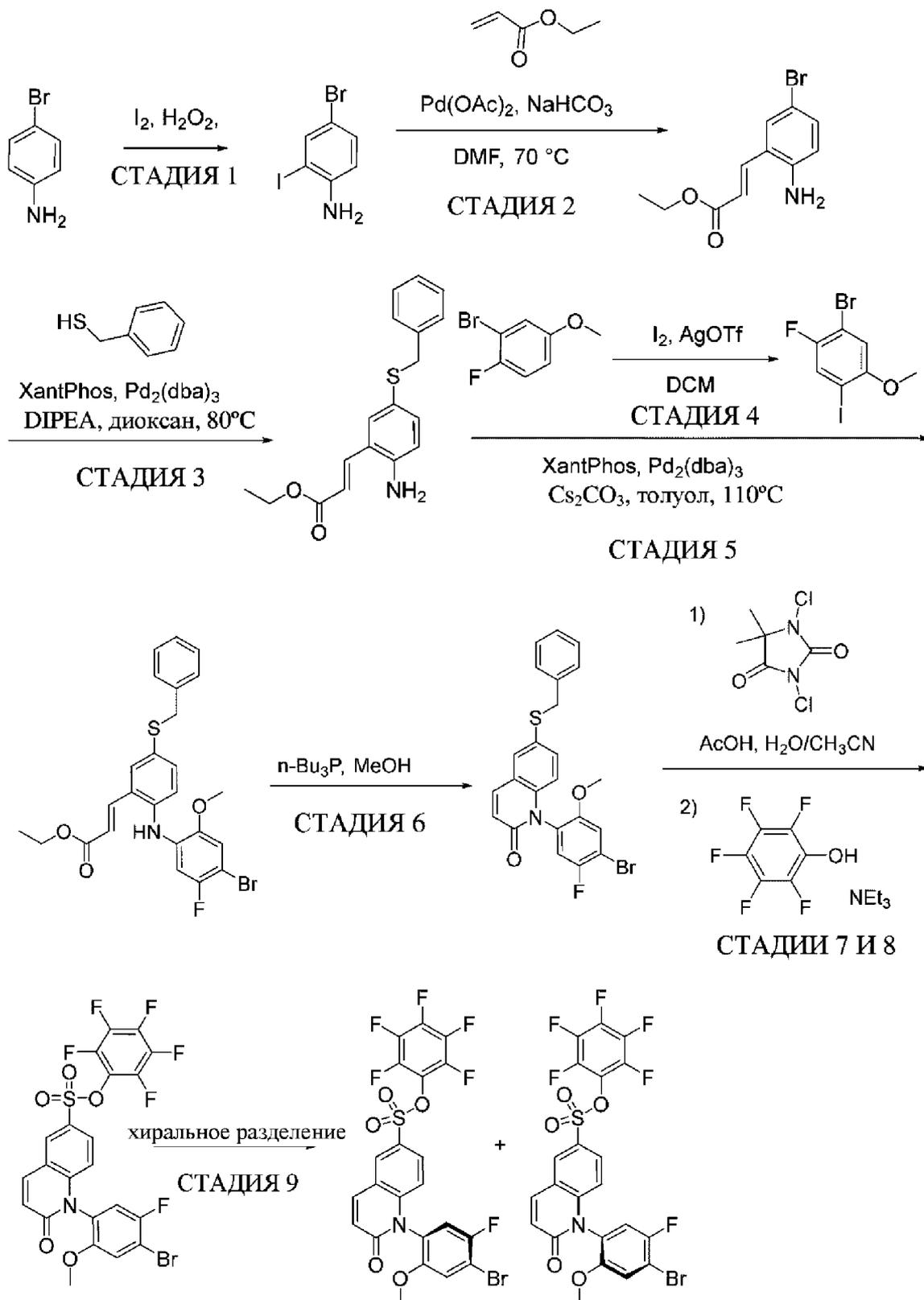


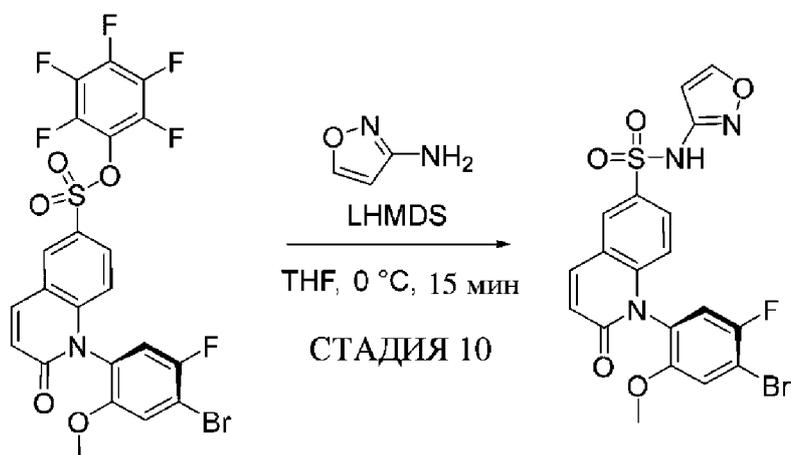
[00140] Реакция зависит от УФ или ближнего УФ-света для возбуждения олефина 1; где R представляет собой галоген; и R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилил; и индуцирования *cis*-транс-изомеризации в переходную форму 2; где R представляет собой галоген; и R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилил. Предпочтительно R<sup>1</sup> представляет собой этил. Затем *cis*-олефин 2 можно активировать хиральной кислотой (S)-TRIP с образованием асимметрично замкнутого цикла хинолина 3, где R имеет значение, определенное выше. Предпочтительно R представляет собой Br. Скрининг хиральных фосфорных кислот показал, что (S)-TRIP является предпочтительной хиральной кислотой. Предпочтительным органическим растворителем является дихлорметан. Фотохимическая реакция была масштабирована до 1 г в реакторе периодического действия, а также была продемонстрирована в небольшом проточном фотохимическом реакторе.

[00141] Представленная фотохимическая стадия может осуществляться надлежащим образом при отсутствии объемного заместителя, препятствующего вращению, такого как трет-бутильная группа в исходном материале. Скорее, представленная новая фотохимическая стадия была продемонстрирована в присутствии

гораздо меньшей метоксигруппы в исходном материале. Мягкие условия реакции также позволяют стереоселективно получать соединения с низкими барьерами для вращения.

[00142] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ А. (R)-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД





[00143] СТАДИЯ 1. 4-БРОМ-2-ЙОДАНИЛИН

[00144] К раствору 4-броманилина (500 г, 2,90 моль) в циклогексане (2,5 л) добавляли йод (368 г, 1,45 моль) и смесь нагревали при 50°C. Через 30 мин реакционная смесь становилась гомогенной и к реакционной смеси добавляли 30% водный раствор пероксида водорода (250 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (5,0 л) и промывали водным раствором сульфита натрия (2,5 кг в 4,0 л). Органический слой промывали водой (3,0 л) и соевым раствором (3,0 л), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, размер в меш 60-120, элюирование 0-20% этилацетат и гексаны) с получением 4-бром-2-йоданилина (650 г, 75%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Система растворителей TLC: 100% гексаны.  $R_f$  продукта: 0,6. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 297,0 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,23 (dd,  $J=8,4, 2,1$  Гц, 1H), 6,62 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,09 (s, 2H).

[00145] СТАДИЯ 2. ЭТИЛ-(Е)-3-(2-АМИНО-5-БРОМФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00146] К раствору 4-бром-2-йоданилина (750 г, 2,51 моль) в DMF (5,0 л) добавляли этилакрилат (277 г, 2,76 моль) и бикарбонат натрия (680 г, 6,29 моль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 20 мин с последующим добавлением ацетата палладия (28,8 г, 128,27 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через CELITE® и слой целита промывали этилацетатом (2 × 500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, размер в меш 60-120, элюирование 0-20% этилацетат в гексанах) с получением (Е)-этил-3-(2-амино-5-бромфенил)акрилата (620 г, 77%) в виде твердого вещества желтого цвета. Система растворителей TLC: 20% этилацетат в гексанах.  $R_f$  продукта: 0,4. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд; 270,2 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  7,75 (d,  $J=16,1$  Гц, 1H), 7,57 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,16 (dd,  $J=9,1, 2,4$  Гц, 1H), 6,66 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,43 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,20 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,27 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H). Вместо этилакрилата можно использовать другие акрилаты для получения различных

сложных эфиров. Например, вместо этилакрилата можно использовать метилакрилат, пропилакрилат, бутилакрилат и другие.

[00147] СТАДИЯ 3. ЭТИЛ-(Е)-3-(2-АМИНО-5-(БЕНЗИЛТИО)ФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00148] К раствору (Е)-этил-3-(2-амино-5-бромфенил)акрилата (620 г, 2,29 моль) в 1,4-диоксане (4,0 л) добавляли DIPEA (1,26 л, 8,88 моль, 3,9 экв., GLR) и смесь дегазировали азотом в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли XantPhos (92,9 г, 106 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (84 г, 91,0 ммоль). Смесь продували азотом и нагревали до 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т., добавляли бензилмеркаптан (455,5 г, 3,67 моль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (4,0 л). Смесь фильтровали через целит и слой целита промывали этилацетатом (2 × 1,0 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали посредством хроматографии (силикагель, размер в меш 60-120, элюирование 0-40% этилацетат и петролейный эфир) с получением (Е)-этил-3-(2-амино-5-(бензилтио)фенил)акрилата (520 г, 72,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. Система растворителей TLC: 30% этилацетат в гексанах. R<sub>f</sub> продукта: 0,4. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд; 314,1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,79 (d, J=16,1 Гц, 1H), 7,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,25-7,17 (m, 5H) 7,10 (dd, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,32 (d, J=15,2 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,20 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,27 (t, J=7,2 Гц, 3H).

[00149] СТАДИЯ 4. 1-БРОМ-2-ФТОР-4-ЙОДО-5-МЕТОКСИБЕНЗОЛ

[00150] К раствору 2-бром-1-фтор-4-метоксибензола (500,0 г, 2,44 моль) в ДХМ (5,0 л) добавляли трифторметансульфонат серебра (686,0 г, 2,68 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли йод (678,0 г, 2,68 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли с помощью DCM (3,0 л) и фильтровали через целит. Слой целита промывали с помощью DCM (2 × 1,0 л) и фильтрат промывали 20% водным раствором тиосульфата натрия (3,0 л) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3,0 л). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали посредством хроматографии (силикагель, размер в меш 60-120, элюирование 0-5% этилацетат и петролейный эфир) с получением 1-бром-2-фтор-4-йодо-5-метоксибензола (720 г, 87%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Система растворителей TLC: 100% гексаны. R<sub>f</sub> продукта: 0,6. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 331,0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,95 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H).

[00151] СТАДИЯ 5. ЭТИЛ-(Е)-3-(5-(БЕНЗИЛТИО)-2-((4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)АМИНО)ФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00152] К раствору (Е)-этил-3-(2-амино-5-(бензилтио)фенил)акрилата (300 г, 958,1 ммоль) и 1-бром-2-фтор-4-йодо-5-метоксибензола (348,0 г, 1051,6 ммоль) в толуоле (2,5 л)

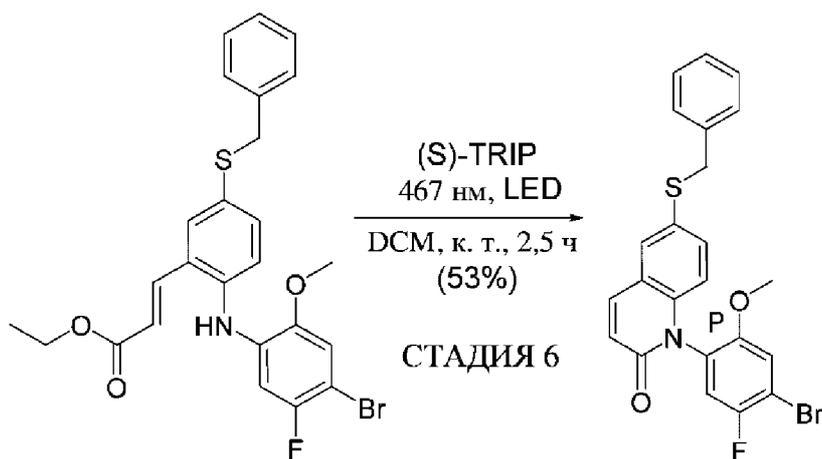
добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (468 г, 1436,3 ммоль). Полученную смесь дегазировали азотом в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (35 г, 38,2 ммоль) и XantPhos (44,6 г, 76,4 ммоль) и смесь нагревали при 110°C в течение 5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, ее разбавляли дихлорметаном (2,0 л) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали путем перемешивания с 5% этилацетатом в гексанах (3,0 л) в течение 30 мин и фильтровали с получением (Е)-этил-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилата (350 г, 71%) в виде твердого вещества желтого цвета. Система растворителей TLC: 30% этилацетат в гексанах. R<sub>f</sub> продукта: 0,5. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд; 516,2 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,73-7,61 (m, 3H), 7,34-7,15 (m, 6H), 7,02 (d, J=11,4 Гц, 1H), 6,60 (d, J=21,2 Гц, 1H), 6,33 (d, J=14,1 Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,2 Гц, 3H). Примечание: NH-протон не наблюдается.

[00153] СТАДИЯ 6. 6-(БЕНЗИЛТИО)-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)ХИНОЛИН-2(1H)-ОН

[00154] К раствору (Е)-этил-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилата (250,0 г, 484,0 ммоль) в метаноле (2,5 л) добавляли три(н-бутил)фосфин (50% раствор в этилацетате, 48,9 мл, 96,8 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали путем перемешивания с 5% этилацетатом в гексанах (1,0 мл) и фильтровали с получением 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2(1H)-она (201,0 г, 88%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Система растворителей TLC: 30% этилацетат в гексанах. R<sub>f</sub> продукта: 0,3. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд; 470,0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,92 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,40-7,22 (m, 6H), 6,68 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

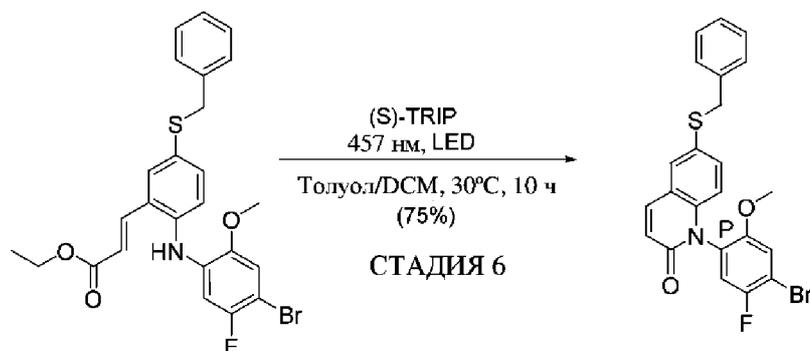
[00155] В качестве альтернативы указанное в заголовке соединение в виде атропоизомера Р со стадии 6 может быть селективно получено с использованием фотохимического способа из этил-(Е)-3-[5-бензилсульфанил-2-(4-бром-5-фтор-2-метоксианилино)фенил]проп-2-еноата, как описано в следующих процедурах.

[00156] ФОТОХИМИЧЕСКИЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1



[00157] В колбу добавляли (Е)-этил-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилат (4,0 г, 7,6 ммоль), (S)-3,3'-бис(2,4,6-триизопропилфенил)-1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфат ((S)-TRIP) (290 мг, 0,38 ммоль) и DCM (40 мл). Полученный раствор непрерывно перемешивали и рециркулировали в течение 2,5 часов через трубку с узким диаметром, которая подвергалась воздействию светодиодного света с длиной волны 467 нм. Реакционный раствор концентрировали до примерно 8 мл и добавляли MeOH (80 мл). Раствор концентрировали приблизительно до 50 мл и нагревали до 60°C. Раствор фильтровали для удаления любого осадка и затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи. Полученную взвесь охлаждали до 0°C в течение 2 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали холодным MeOH с получением (P)-6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2(1H)-она в виде желтовато-коричневого твердого вещества (2,12 г, 89 вес. %, 4,0 ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,42-7,16 (m, 6H), 6,67 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,55 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,68 (s, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -117,08 (dd, 1F, J=8,7, 6,3 Гц). Энантиомерный избыток определяют с помощью хиральной хроматографии с нормальной фазой (CHIRALPAK IC-3, 4,6×150 x 3), подвижная фаза 60% гептана/40% (0,2% этансульфоновая кислота в этаноле) об./об., скорость потока 1,5 мл/мин.

#### [00158] ФОТОХИМИЧЕСКИЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2



[00159] В колбу добавляли (Е)-этил-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилат (50,0 г, 96,8 ммоль), (S)-3,3'-бис(2,4,6-

триизопропилфенил)-1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфат ((S)-TRIP) (1,46 г, 1,94 ммоль), толуол (750 мл) и DCM (750 мл). Свободное пространство над реакционной смесью продували с помощью N<sub>2</sub>. Реакционный раствор нагревали до 30°C и перемешивали. Раствор рециркулировали со скоростью потока 50 г/мин с помощью перистальтического насоса в течение 10 ч через трубку 1/8 дюйма из FEP (внутренний объем примерно 10 мл), которая подвергалась воздействию светодиодного света с длиной волны 457 нм. Реакционный раствор концентрировали до желто-коричневого твердого вещества и затем суспендировали в <sup>1</sup>PrOAc (250 мл) в течение 30 мин при 30°C. К взвеси добавляли гептан (500 мл) в течение 30 мин. Взвесь охлаждали до 0°C в течение 2 ч, а затем помещали в морозильную камеру при -20°C на 36 ч. Взвесь фильтровали и осадок на фильтре промывали смесью 10% об./об. <sup>1</sup>PrOAc/гептан (2 × 150 мл). Твердые вещества высушивали в вакуумной печи с получением (P)-6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2(1H)-она в виде желтовато-коричневого твердого вещества (34,7 г, 98 вес. %, 72,6 ммоль, 89% э. и.).

[00160] СТАДИИ 7 И 8. ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ

[00161] К раствору 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2(1H)-она (250,0 г, 531,5 ммоль) в ацетонитриле (2,5 л) добавляли уксусную кислоту (200 мл) и воду (130 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (188,5 г, 956,7 ммоль) в течение 20 мин, поддерживая внутреннюю температуру на уровне ниже 5°C. Полученную суспензию перемешивали при 0-5°C в атмосфере азота в течение 45 мин. Затем добавляли раствор пентафторфенола (127,2 г, 690,95 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) в течение 5 минут, а затем NEt<sub>3</sub> (307,7 мл, 2,12 моль) в течение 20 минут, поддерживая внутреннюю температуру на уровне ниже 5°C. Смесь продолжали перемешивать при 0-5°C в течение 30 мин. Добавляли воду (4,0 л) и экстрагировали этилацетатом (2 × 2,0 л). Органический слой промывали солевым раствором (1,0 л), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали путем перемешивания со смесью изопропиловый спирт:гексаны (1:1, 1,0 л) и фильтровали с получением перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната (190 г, 60%) в виде белого твердого вещества. Система растворителей TLC: 30% этилацетат в петролейном эфире, R<sub>f</sub> продукта: 0,4. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд; 594,2 (M+1). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 8,60 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=2,2, 9,1 Гц, 1H), 7,70 (t, J=8,6 Гц, 2H), 6,95-6,88 (m, 2H), 3,72 (s, 3H).

[00162] СТАДИЯ 9. (P)-ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ

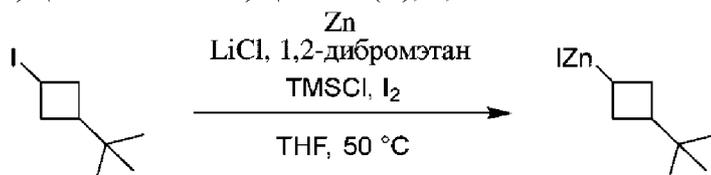
[00163] Рацемический перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (76,90 г) разделяли на колонке Chiralcel OJ (40% MeOH/60% CO<sub>2</sub>) с получением (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-

оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната и (М)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната в виде бледно-желтых хлопьевидных твердых веществ. Данные для пика 1: масса/заряд (ESI) 594,0 (M+H)<sup>+</sup>. Данные для пика 2: масса/заряд (ESI) 594,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00164] СТАДИЯ 10. (P)-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00165] Раствор (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната (6,00 г, 10,10 ммоль) и 3-аминоизоксазола (0,821 мл, 11,11 ммоль) в THF (200 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл охлаждали до 0°C и по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1,0 М раствор в THF, 21,20 мл, 21,20 ммоль). После перемешивания желтого раствора при 0°C в течение 15 мин его гасили при 0°C с помощью 1 н. HCl и трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Органические экстракты объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до бежевого остатка. Добавляли Et<sub>2</sub>O и взвесь растирали в порошок и обрабатывали ультразвуком. Фильтрация обеспечивала получение грязно-белого твердого вещества, которое дважды промывали с помощью Et<sub>2</sub>O и высушивали in vacuo с получением 3,88 г продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Фильтрат концентрировали in vacuo и очищали посредством колоночной хроматографии (12 г силикагеля, градиент от 35% до 100% EtOAc/гепт) с получением дополнительных 1,36 г продукта в виде бледно-желтого хлопьевидного твердого вещества. Всего было получено 5,24 г (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида. Масса/заряд (ESI) 494,1 (M+H)<sup>+</sup>.

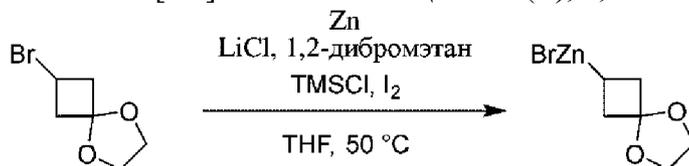
[00166] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ А. ИОДИД (3-(ТРЕТ-БУТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ЦИНКА(II), 0,2 М В THF



[00167] В трехгорлую высушенную в печи круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и резиновой перегородкой, загружали хлорид лития (96 мг, 2,3 ммоль). Сосуд нагревали тепловой пушкой в течение 10 мин под вакуумом и после охлаждения до комнатной температуры заполняли азотом. Добавляли цинк (148 мг, 2,27 ммоль). Сосуд снова нагревали тепловой пушкой в течение 10 мин под вакуумом и после охлаждения до комнатной температуры заполняли азотом. С помощью шприца добавляли THF (3,4 мл) и 1,2-дибромэтан (4,9 мкл, 0,057 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C до образования пузырьков. После охлаждения до комнатной температуры с помощью шприца добавляли хлортриметилсилан (4,4 мкл, 0,034 ммоль) и раствор йода (2,9 мг, 0,011 ммоль) в THF (0,1 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 20 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 1-(трет-бутил)-3-йодциклобутан (270 мг, 1,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в

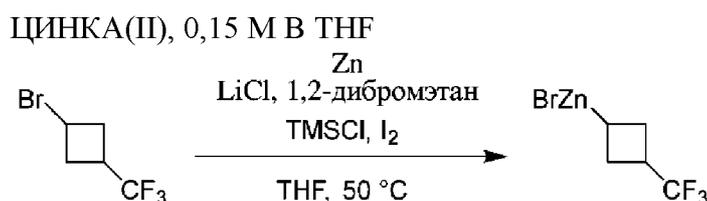
течение 18 ч. Обеспечивали выдерживание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор титровали посредством добавления к охлажденному (0°C) раствору по каплям йода (3 мг, 0,012 ммоль) в хлориде лития (0,5 М в THF, 2,3 мл, 1,1 ммоль) до исчезновения оранжевой окраски. Использовали 0,06 мл раствора, что соответствует концентрации 0,2 М.

[00168] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В. БРОМИД 5,8-ДИОКСАСПИРО[3.4]ОКТАН-2-ИЛЦИНКА(II), 0,1 М В THF



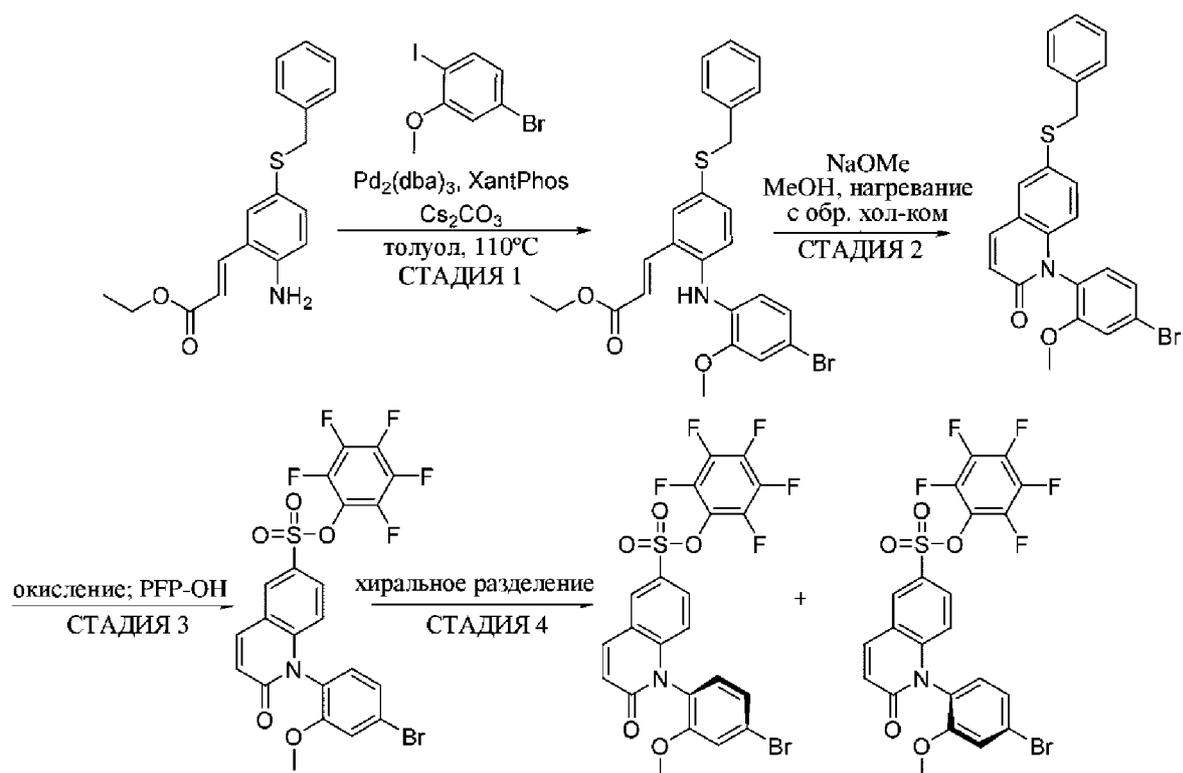
[00169] В высушенную в печи круглодонную колбу, снабженную якорем магнитной мешалки и резиновой мембраной, загружали хлорид лития (0,878 г, 20,72 ммоль). Сосуд нагревали тепловой пушкой в течение 10 мин под вакуумом и после охлаждения до комнатной температуры заполняли азотом. Добавляли цинк (1,355 г, 20,72 ммоль). Сосуд снова нагревали тепловой пушкой в течение 10 мин под вакуумом и после охлаждения до комнатной температуры заполняли азотом. С помощью шприца добавляли THF (13,8 мл) и 1,2-дибромэтан (0,045 мл, 0,518 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C до образования пузырьков. После охлаждения до комнатной температуры с помощью шприца добавляли хлортриметилсилан (0,040 мл, 0,311 ммоль) и раствор йода (0,026 г, 0,104 ммоль) в THF (0,2 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 20 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 2-бром-5,8-диоксаспиро[3.4]октан (1,3 мл, 10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Полученный раствор использовали как есть.

[00170] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ С. БРОМИД (3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)



[00171] Это промежуточное соединение синтезировали таким же образом и по той же стехиометрии, что и промежуточное соединение В, с использованием 1-бром-3-(трифторметил)циклобутана (2,00 г, 9,85 ммоль).

[00172] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ D. ПЕРФТОРФЕНИЛ-(P)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ



[00173] СТАДИЯ 1. (Е)-ЭТИЛ-3-(5-(БЕНЗИЛТИО)-2-((4-БРОМ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)АМИНО)ФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00174] В круглодонную колбу загружали (Е)-этил-3-(2-амино-5-(бензилтио)фенил)акрилат (2,39 г, 7,63 ммоль), 4-бром-1-йод-2-метоксибензол (2,86 г, 9,15 ммоль), добавляли XantPhos (0,221 г, 0,381 ммоль), трис(добензилиден)ацетон)дипалладий(0) (0,175 г, 0,191 ммоль) и карбонат цезия (4,97 г, 15,25 ммоль). Присоединяли обратный холодильник и колбу опускали в нагревательную баню с температурой  $110^\circ\text{C}$ . Через 2 часа добавляли дополнительную порцию карбоната цезия (1,4 г) и температуру бани повышали до  $120^\circ\text{C}$ . Смесь нагревали в течение еще 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через целит с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали. Маслянистый остаток помещали в 2-PrOH. Смесь концентрировали с получением желтого твердого вещества с небольшим количеством маслянистого твердого вещества. Смесь помещали в 2-PrOH с получением суспензии и суспензию перемешивали в течение 16 ч. Смесь фильтровали и отфильтрованное твердое вещество промывали с помощью 2-PrOH (3x). Собранное твердое вещество высушивали на фильтре в токе  $\text{N}_2$  в течение 15 минут с получением (Е)-этил-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-2-метоксифенил)амино)фенил)

акрилата (3,136 г, 6,29 ммоль, выход 83%) в виде твердого вещества ярко-желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 7,72 (d,  $J=16,0$  Гц, 1 H), 7,68 (d,  $J=2,2$  Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,37-7,19 (m, 6 H), 7,13 (d,  $J=2,2$  Гц, 1 H), 6,94 (dd,  $J=2,2, 8,4$  Гц, 1 H), 6,86 (d,  $J=8,5$  Гц, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,52 (d,  $J=7,7$  Гц, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 4,15 (q,  $J=7,1$  Гц, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 1,23 (t,  $J=7,1$  Гц, 3 H). масса/заряд (ESI) 498,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00175] СТАДИЯ 2. 6-(Бензилтио)-1-(4-бром-2-метоксифенил)хинолин-2(1H)-он

[00176] В круглодонную колбу загружали (Е)-этил-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилат (3,13 г, 6,28 ммоль) и MeOH (31,4 мл) с получением желтой суспензии. Добавляли метоксид натрия (25 вес. % в MeOH, 0,271 мл, 1,256 ммоль). Присоединяли обратный холодильник и колбу опускали в нагревательную баню с температурой 75°C. Баня быстро нагревалась до примерно 80-85°C, но возвращалась к 70-75°C через 30 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и смесь разбавляли с помощью DCM и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (50-г колонка SNAP Ultra, колонка с загрузкой 25 г силикагеля, 10-60% EtOAc/гептан) с получением 6-(бензилтио)-1-(4-бром-2-метоксифенил)хинолин-2(1H)-она (1,95 г, 4,31 ммоль, выход 69%) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,94 (d, J=9,5 Гц, 1 H), 7,78 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 7,50 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 7,43-7,16 (m, 8 H), 6,66 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,47 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H). масса/заряд (ESI) 452,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00177] СТАДИЯ 3. ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ

[00178] В круглодонную колбу загружали 6-(бензилтио)-1-(4-бром-2-метоксифенил)хинолин-2(1H)-он (1,777 г, 3,93 ммоль), ацетонитрил (18,49 мл), уксусную кислоту (0,693 мл) и воду (0,462 мл) с получением раствора. Колбу охлаждали на бане с ледяной водой в течение 10 мин, затем одной порцией добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (0,813 г, 4,12 ммоль). Через 20 мин одной порцией добавляли дополнительную порцию 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (0,813 г, 4,12 ммоль). Еще через 20 мин добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (1,085 г, 5,89 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 минут. В течение 30 с по каплям добавляли триэтиламин (2,190 мл, 15,71 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM (3x). Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (50-г колонка SNAP Ultra, колонка с загрузкой 25 г силикагеля, 10-60% EtOAc/гептан). Перфторфенил-1-(4-бром-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (1,644 г, 2,85 ммоль, выход 72,6%) выделяли в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,59 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 8,24 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,95 (dd, J=2,3, 9,1 Гц, 1 H), 7,56 (d, J=1,9 Гц, 1 H), 7,44-7,26 (m, 2 H), 6,86 (dd, J=9,4, 13,7 Гц, 2 H), 3,72 (s, 3 H). масса/заряд (ESI) 575,9 (M+H)<sup>+</sup>.

[00179] СТАДИЯ 4. ПЕРФТОРФЕНИЛ-(P)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ И ПЕРФТОРФЕНИЛ (M)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ

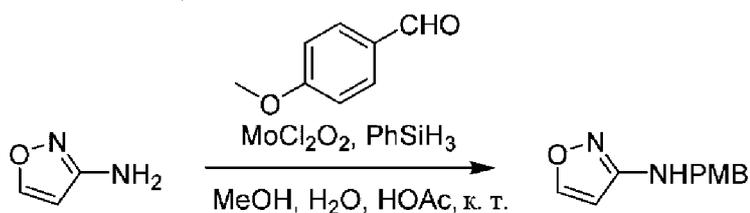
[00180] Рацемический перфторфенил-1-(4-бром-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (3000 г) разделяли на 5 партий по 600 г с использованием Regis Whelk-O (S, S), колонка 3 × 15 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 60% [2:3 изопропанол:дихлорметан]; скорость потока:

150 мл/мин. Первый пик элюирования соответствует перфторфенил-(P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонату (1459,2 г). Второй пик элюирования соответствует перфторфенил-(M)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонату (1492,9 г).

[00181] СТАДИЯ 5. (P)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00182] Рацемический 1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (400 мг) очищали с использованием (S, S) Whelk-O, колонка 2 × 15 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 60% изопропанола; скорость потока: 80 мл/мин. Первый пик элюирования соответствует (M)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамиду (150 мг). Второй пик элюирования соответствует (P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамиду (154 мг). Данные для пика 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d<sub>3</sub>) δ ppm 8,65-8,94 (m, 1 H), 8,37 (d, J=1,9 Гц, 1 H), 8,23 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 7,97 (d, J=9,3 Гц, 1 H), 7,78 (dd, J=8,9, 2,3 Гц, 1 H), 7,43 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 7,34 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1 H), 7,16 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 6,70-6,80 (m, 2 H), 6,45 (d, J=1,9 Гц, 1 H), 3,69 (s, 3 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 476,0 (M+H)<sup>+</sup>. Данные для пика 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d<sub>3</sub>) δ ppm 8,72-8,87 (m, 1 H), 8,37 (d, J=1,7 Гц, 1 H), 8,23 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 7,97 (d, J=9,5 Гц, 1 H), 7,78 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,43 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 7,34 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1 H), 7,16 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 6,69-6,80 (m, 2 H), 6,45 (d, J=1,9 Гц, 1 H), 3,69 (s, 3 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 476,0 (M+H)<sup>+</sup>.

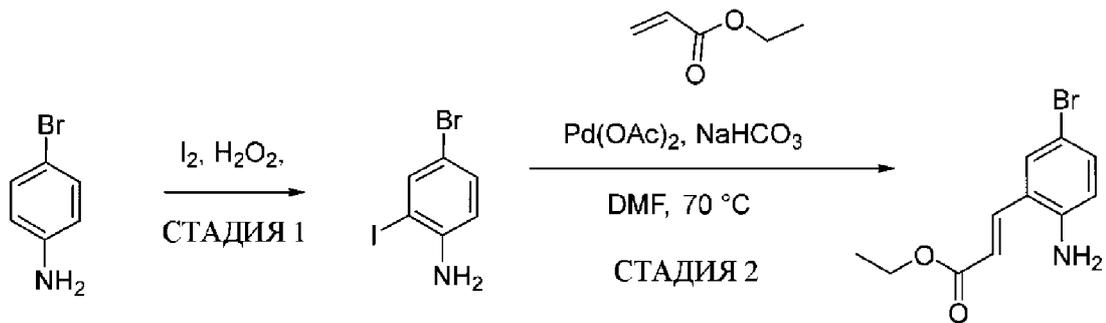
[00183] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ E. N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ИЗОКСАЗОЛ-3-АМИН



[00184] В круглодонную колбу объемом 20 л добавляли изоксазол-3-амин (150 г, 1784 ммоль) и 4-метоксибензальдегид (274 г, 2016 ммоль) в метаноле (9000 мл), воде (150 мл) и уксусной кислоте (101 мл) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем добавляли диоксид дихлорида молибдена (17,74 г, 89 ммоль) и фенилсилан (193 г, 1784 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную массу концентрировали, разбавляли дихлорметаном (5000 мл) и промывали нас. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (2000 мл). Органический слой промывали водой (2000 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Раствор фильтровали и концентрировали in vacuo с получением исходного продукта в виде твердого вещества оранжевого цвета. Исходный продукт абсорбировали слоем силикагеля и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, меш

60-120), элюируя градиентом от 0% до 30% EtOAc в гексане, с получением N-(4-метоксибензил)изоксазол-3-амина (272 г, 1332 ммоль, выход 75%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,36 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 7,16-7,37 (m, 2 H), 6,71-6,97 (m, 2 H), 6,56 (t, J=6,0 Гц, 1 H), 5,97 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 4,18 (d, J=6,0 Гц, 2 H), 3,73 (s, 3 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 205,1 (M+H) $^+$ .

[00185] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ F. (P)-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



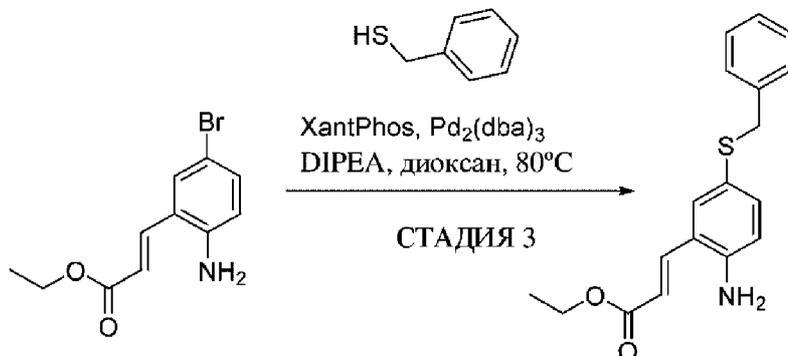
#### СТАДИЯ 1. 4-БРОМ-2-ЙОДАНИЛИН

[00186] К раствору 4-броманилина (500 г, 2,90 моль, 2,0 экв, Saibain Chem) в циклогексане (2,5 л) добавляли йод (368 г, 1,45 моль, 1,0 экв, Qualigens) и смесь нагревали при  $50^\circ\text{C}$ . Через 30 мин реакционная смесь становилась гомогенной. К реакционной смеси добавляли 30% водный раствор пероксида водорода (250 мл, Spectrochem). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при  $50^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (5,0 л) и промывали водным раствором сульфита натрия (2,5 кг в 4,0 л). Органический слой промывали водой (3,0 л) и соляным раствором (3,0 л), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, размер в меш 60-120, элюирование 0-20% этилацетат и гексаны) с получением 4-бром-2-йоданилина (650 г, 75,0%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Система растворителей TLC: 100% гексаны.  $R_f$  продукта: 0,6. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 297,0 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H).

#### СТАДИЯ 2. ЭТИЛ-(E)-3-(2-АМИНО-5-БРОМФЕНИЛ)АКРИЛАТ

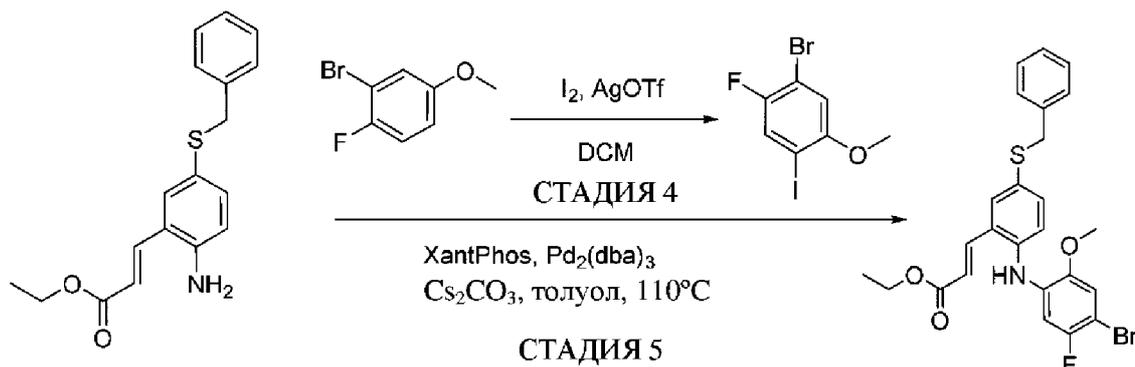
[00187] К раствору 4-бром-2-йоданилина (750 г, 2,51 моль, 1,0 экв.) в DMF (5,0 л) добавляли этилакрилат (277 г, 2,76 моль, 1,1 экв., Avra) и бикарбонат натрия (680 г, 6,29 моль, 2,5 экв.). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 20 мин с последующим добавлением ацетата палладия (28,8 г, 128,27 ммоль, 0,05 экв., Hindustan Platinum). Реакционную смесь нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через CELITE® и слой CELITE® промывали этилацетатом ( $2 \times 500$  мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, размер в меш 60-120, элюирование 0-20% этилацетатом в гексанах) с получением (E)-этил-3-(2-амино-5-

бромфенил)акрилат (620 г, 77,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. Система растворителей TLC: 20% этилацетат в гексанах.  $R_f$  продукта: 0,4. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд; 270,2 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  7,75 (d,  $J=16,1$  Гц, 1H), 7,57 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,16 (dd,  $J=9,1, 2,4$  Гц, 1H), 6,66 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,43 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,20 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,27 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).



### СТАДИЯ 3. ЭТИЛ-(Е)-3-(2-АМИНО-5-(БЕНЗИЛТИО)ФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00188] К раствору (Е)-этил-3-(2-амино-5-бромфенил)акрилата (620 г, 2,29 моль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (4,0 л) добавляли DIPEA (1,26 л, 8,88 моль, 3,9 экв, GLR) и дегазировали азотом в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли XantPhos (92,9 г, 106 ммоль, 0,05 экв., GLR) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (84 г, 91,0 ммоль, 0,04 экв., Hindustan Platinum). Смесь продували азотом и нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т., добавляли бензилмеркаптан (455,5 г, 3,67 моль, 1,6 экв., Alfa Aesar) и реакционную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли этилацетатом (4,0 л). Смесь фильтровали через CELITE® и слой CELITE® промывали этилацетатом ( $2 \times 1,0$  л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали посредством хроматографии (силикагель, размер в меш 60-120, элюирование 0-40% этилацетат и петролейный эфир) с получением (Е)-этил-3-(2-амино-5-(бензилтио)фенил)акрилата (520 г, 72,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. Система растворителей TLC: 30% этилацетат в гексанах.  $R_f$  продукта: 0,4. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд; 314,1 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  7,79 (d,  $J=16,1$  Гц, 1H), 7,37 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,25-7,17 (m, 5H) 7,10 (dd,  $J=8,4, 2,1$  Гц, 1H), 6,61 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,32 (d,  $J=15,2$  Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,20 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,27 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

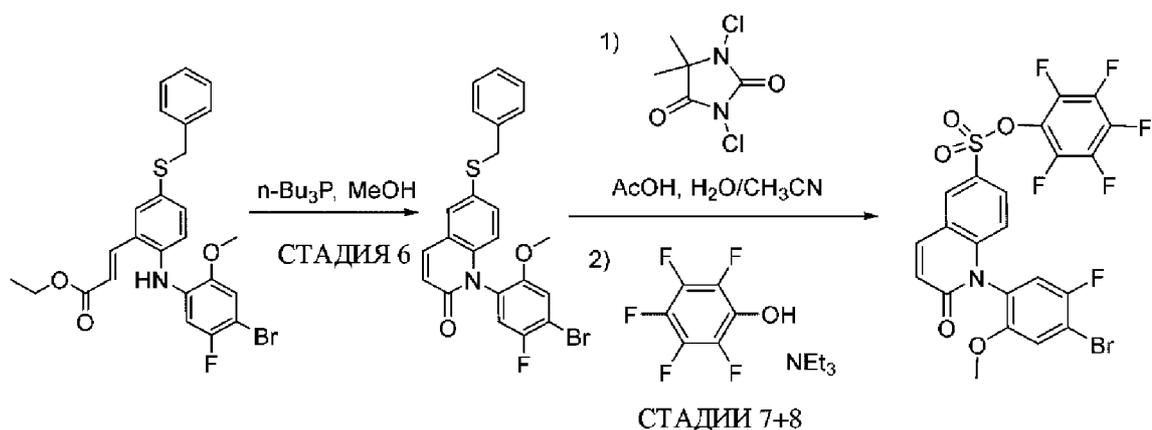


## СТАДИЯ 4. 1-БРОМ-2-ФТОР-4-ЙОДО-5-МЕТОКСИБЕНЗОЛ

[00189] К раствору 2-бром-1-фтор-4-метоксибензола (500,0 г, 2,44 моль, 1,0 экв.) в DCM (5,0 л) добавляли трифторметансульфонат серебра (686,0 г, 2,68 моль, 1,1 экв., Angene) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли йод (678,0 г, 2,68 моль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM (3,0 л) и фильтровали через CELITE®. Слой целита промывали с помощью DCM (2 × 1,0 л) и фильтрат промывали 20% водным раствором тиосульфата натрия (3,0 л) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3,0 л). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали посредством хроматографии (силикагель, размер в меш 60-120, элюирование 0-5% этилацетат и петролейный эфир) с получением 1-бром-2-фтор-4-йодо-5-метоксибензола (720 г, 87%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Система растворителей TLC: 100% гексаны. R<sub>f</sub> продукта: 0,6. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 331,0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,95 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H).

## СТАДИЯ 5. ЭТИЛ-(E)-3-(5-(БЕНЗИЛТИО)-2-((4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)АМИНО)ФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00190] К раствору (E)-этил-3-(2-амино-5-(бензилтио)фенил)акрилата (300 г, 958,1 ммоль, 1,0 экв) и 1-бром-2-фтор-4-йодо-5-метоксибензола (348,0 г, 1051,6 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле (2,5 л) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (468 г, 1436,3 ммоль, 1,5 экв., Spectrochem) и смесь дегазировали азотом в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (35 г, 38,2 ммоль, 0,04 экв, Hindustan Platinum) и XantPhos (44,6 г, 76,4 ммоль, 0,08 экв, GLR) и смесь нагревали при 110°C в течение 5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, ее разбавляли дихлорметаном (2,0 л) и фильтровали через CELITE®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали посредством перемешивания с 5% этилацетатом в гексанах (3,0 л) в течение 30 мин и фильтровали с получением (E)-этил-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилата (350 г, 71%) в виде желтого твердого вещества. Система растворителей TLC: 30% этилацетат в гексанах. R<sub>f</sub> продукта: 0,5. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд; 516,2 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,73-7,61 (m, 3H), 7,34-7,15 (m, 6H), 7,02 (d, J=11,4 Гц, 1H), 6,60 (d, J=21,2 Гц, 1H), 6,33 (d, J=14,1 Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,2 Гц, 3H). Примечание: NH-протон не наблюдается.



### СТАДИЯ 6. 6-(БЕНЗИЛТИО)-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)

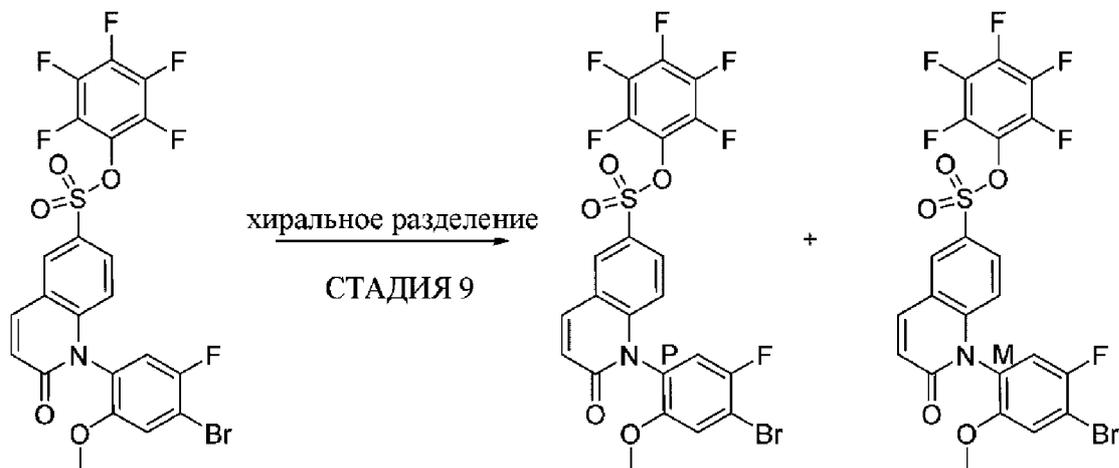
#### ХИНОЛИН-2(1H)-ОН

[00191] К раствору (Е)-этил-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилата (250,0 г, 484,0 ммоль, 1,0 экв.) в метанола (2,5 л) добавляли три(н-бутил)фосфин (50% раствор в этилацетате, 48,9 мл, 96,8 ммоль, 0,2 экв, Spectrochem) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали путем перемешивания с 5% этилацетатом в гексанах (1,0 мл) и фильтровали с получением 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2(1H)-она (201,0 г, 88%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Система растворителей TLC: 30% этилацетат в гексанах. R<sub>f</sub> продукта: 0,3. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд; 470,0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,92 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,40-7,22 (m, 6H), 6,68 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

### СТАДИИ 7 И 8. ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ

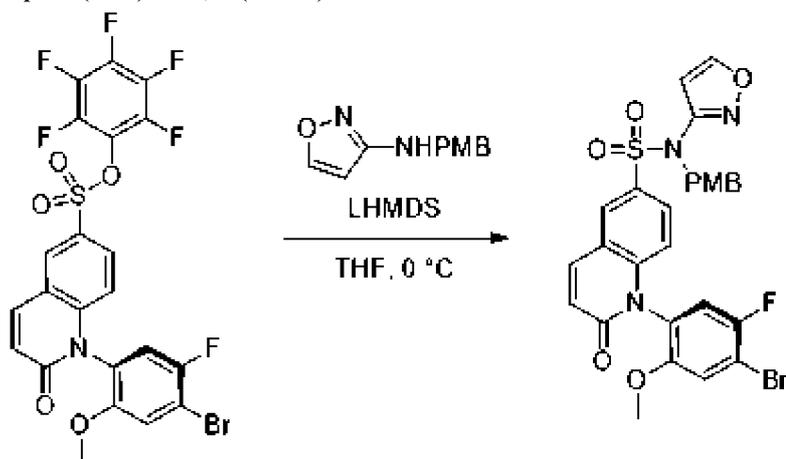
К раствору 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2(1H)-она (250,0 г, 531,5 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (2,5 л) добавляли уксусную кислоту (200 мл) и воду (130 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (188,5 г, 956,7 ммоль, 1,8 экв., Aldrich) в течение 20 мин, поддерживая внутреннюю температуру на уровне ниже 5°C. Полученную суспензию перемешивали при 0-5°C в атмосфере азота в течение 45 мин. Затем добавляли раствор пентафторфенола (127,2 г, 690,95 ммоль, 1,3 экв., Apollo) в ацетонитриле (200 мл) в течение 5 мин, а затем NEt<sub>3</sub> (307,7 мл, 2,12 моль, 4,0 экв.) в течение 20 мин, поддерживая внутреннюю температуру на уровне ниже 5°C. Смесь продолжали перемешивать при 0-5°C в течение 30 мин. Добавляли воду (4,0 л) и экстрагировали этилацетатом (2 × 2,0 л). Органический слой промывали солевым раствором (1,0 л), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением исходного материала, который очищали путем перемешивания со смесью изопропиловый

спирт:гексаны (1:1, 1,0 л) и фильтровали с получением рацемического перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната (190 г, 60%) в виде белого твердого вещества. Система растворителей TLC: 30% этилацетат в петролейном эфире,  $R_f$  продукта: 0,4. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд; 594,2 (M+1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,60 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,26 (d,  $J=9,8$  Гц, 1H), 7,95 (dd,  $J=2,2$ , 9,1 Гц, 1H), 7,70 (t,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,95-6,88 (m, 2H), 3,72 (s, 3H).



**СТАДИЯ 9. (P)-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД**

[00192] Рацемический перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонат разделяли на колонке Chiralcel OJ (40% MeOH/60% CO<sub>2</sub>) с получением (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната и (M)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната в виде бледно-желтых хлопьевидных твердых веществ. Данные для пика 1: масса/заряд (ESI) 594,0 (M+H)<sup>+</sup>. Данные для пика 2: масса/заряд (ESI) 594,0 (M+H)<sup>+</sup>.

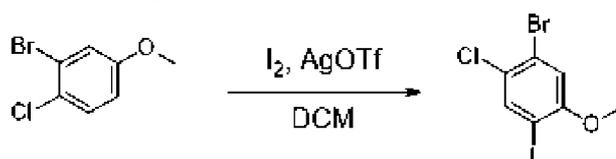


**СТАДИЯ 10. (P)-L-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИ-1)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД**

[00193] В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонат (11,34 г, 19,08

ммоль) и N-(4-метоксибензил)изоксазол-3-амин (4,09 г, 20,04 ммоль), затем продували азотом. Вводили тетрагидрофуран (191 мл) и полученный коричневый раствор охлаждали до 0°C. Раствор бис(триметилсилил)амида лития (1,0 М в THF, 21,0 мл, 21,0 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца к перемешиваемой реакционной смеси в течение 10 мин. Через 15 мин вводили 1,0 н. HCl (100 мл) и обеспечивали нагревание полученной реакционной смеси до к. т. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Затем объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (100-г колонка BIOTAGE®, элюент: градиент 0-100% EtOAc в гептане с 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве добавки) с получением (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензи-1)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (9,54 г, 15,53 ммоль, выход 81%) в виде белого аморфного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,82 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,76 (t, J=5,1 Гц, 1H), 7,68 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,91-6,78 (m, 4H), 6,74 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,73-3,69 (m, 6H), 3,32 (s, 1H). масса/заряд (ESI) 615,1 (M+H)<sup>+</sup>.

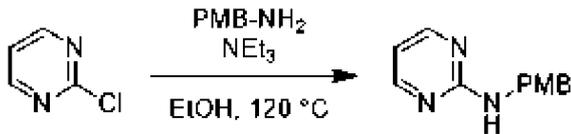
[00194] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ G. 1-БРОМ-2-ХЛОР-4-ЙОДО-5-МЕТОКСИБЕНЗОЛ



[00195] К раствору 2-бром-1-хлор-4-метоксибензола (500 г, 2258 ммоль) в дихлорметане (7500 мл) добавляли трифторметансульфонат серебра(I) (638 г, 2483 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при температуре окружающей среды и добавляли йод (630 г, 2483 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (4500 мл) и фильтровали через целит. Слой целит промывали с помощью DCM (2 × 1,0 л). Фильтрат промывали 20% водным раствором тиосульфата натрия (5,0 л) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5,0 л). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, размер в меш 60-120, элюирование 0-5% этилацетат и петролейный эфир) с получением 1-бром-2-хлор-4-йодо-5-метоксибензол (610 г, 1756 ммоль, выход 78%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,83 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H).

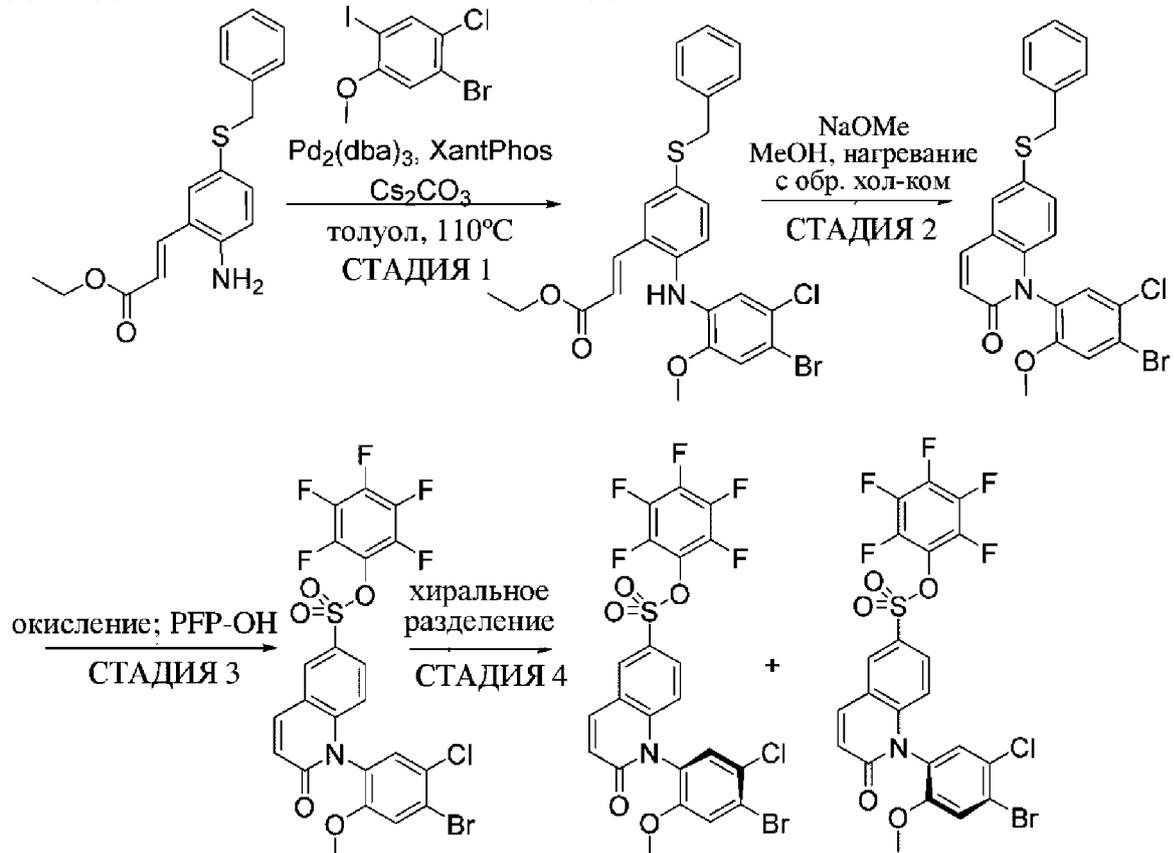
[00196] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ H. N-(4-

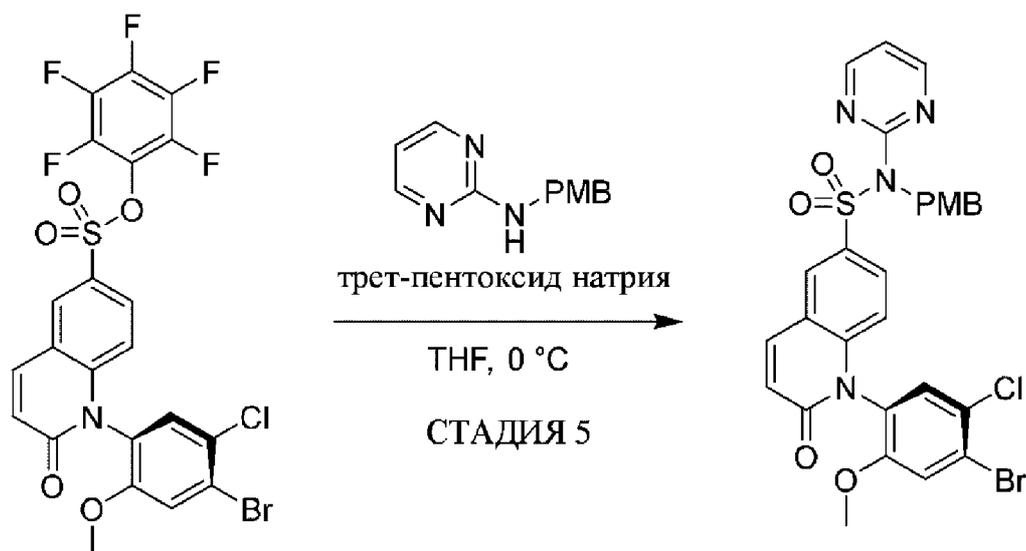
## МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИН-2-АМИН



[00197] В 50-мл флаконе для микроволновой обработки последовательно растворяли EtOH (20 мл), 2-хлорпиримидин (1,5 г, 13,10 ммоль), (4-метоксифенил)метенамин (2,15 г, 15,72 ммоль, 1,2 экв) и триэтиламин (2,65 г, 26,2 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную пробирку герметизировали и облучали в полости микроволнового реактора при предельной температуре 120°C при максимальной мощности 80 Вт в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали в токе воздуха в течение 15 мин, ее разбавляли водой (100 мл), экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 150 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2×50 мл). Органический экстракт промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaCl (1×50 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Раствор фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением исходного продукта в виде желтого масла. Исходный продукт абсорбировали слоем силикагеля и очищали посредством хроматографии через предварительно заполненную колонку с силикагелем Redi-Sep (12 г), элюируя градиентом 20-30% EtOAc в гексане, с получением N-(4-метоксифенил)пиримидин-2-амина (1,5 г, 6,97 ммоль, выход 53%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Масса/заряд (ESI) 216,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[00198] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ I. (P)-1-(4-БРОМ-5-ХЛОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД





[00199] СТАДИЯ 1. (E)-3-(5-(БЕНЗИЛТИО)-2-((4-БРОМ-5-ХЛОП-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)АМИНО)ФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00200] К раствору этил-(E)-3-(2-амино-5-(бензилтио)фенил)акрилата (175 г, 555,0 ммоль) и 1-бром-2-хлор-4-йодо-5-метоксибензола (231,3 г, 666,2 ммоль) в толуоле (1,5 л) добавляли карбонат цезия (357,5 г, 1100 ммоль) и смесь дегазировали азотом в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (12,5 г, 13,0 ммоль) и XantPhos (15,8 г, 27,2 ммоль, 0,05 экв.) и смесь нагревали при 110°C в течение 5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, ее разбавляли дихлорметаном (1,0 л) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали путем перемешивания с 5% этилацетатом в гексане (1,5 л) в течение 30 мин и фильтровали с получением этил-(E)-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилата (290 г, выход 85%) в виде твердого вещества желтого цвета. Масса/заряд (ESI) 532,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[00201] СТАДИЯ 2. 6-(БЕНЗИЛТИО)-L-(4-БРОМ-5-ХЛОП-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)ХИНОЛИН-2(1Н)-ОН

[00202] К раствору этил-(E)-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилата (300,0 г, 5630,0 ммоль) в метаноле (3,0 л) добавляли три(н-бутил)фосфин (50% раствор в этилацетате, 56,2 мл, 1126 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, ее концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали путем перемешивания с 5% этилацетатом в гексане (1,0 мл) и фильтровали с получением 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)хинолин-2(1Н)-она (210,0 г, 76,6%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, масса/заряд (ESI) 486,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00203] СТАДИЯ 3. ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ

[00204] К раствору 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)хинолин-

2(1H)-она (400,0 г, 824,9 ммоль) в ацетонитриле (2,5 л) и THF (2,5 л) добавляли уксусную кислоту (1,0 л) и воду (700 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (292 г, 1484,8 ммоль) в течение 30 мин, поддерживая внутреннюю температуру на уровне ниже 5°C. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 45 мин. Затем добавляли раствор пентафторфенола (197,4 г, 1072,3 ммоль) в ацетонитриле (500 мл) в течение 5 минут, а затем триэтиламин (477 мл, 3299 ммоль) в течение 30 минут, поддерживая внутреннюю температуру на уровне ниже 5°C. Смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 50 мин. Добавляли воду (4,0 л) и экстрагировали этилацетатом (3 × 2,0 л). Органический слой промывали солевым раствором (2,0 л), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали посредством перемешивания со смесью изопропиловый спирт/гексан (1:1, 2,0 л) и фильтровали с получением перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната (360 г, 72%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI) 610,6 (M+H)<sup>+</sup>.

[00205] СТАДИЯ 4. (P)-ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО ХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ и (M)-ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО ХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ

[00206] Перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонат (156 г, 255 ммоль) очищали с помощью хиральной SFC-хроматографии ((S, S) Whelk-O, 45% изопропанол) с получением (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната (72,66 г, 93% выход) и (M)-перфторфенил-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната (76,13 г, выход 98%) в виде белых твердых веществ, масса/заряд (ESI) 610,6 (M+H)<sup>+</sup>.

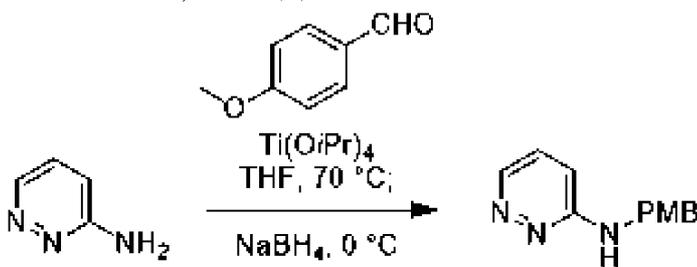
[00207] СТАДИЯ 5. (P)-1-(4-БРОМ-5-ХЛОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00208] N-(4-метоксибензил)пиримидин-2-амин (9,72 г, 45,1 ммоль) и (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонат (25,06 г, 41,0 ммоль) добавляли в колбу объемом 500 мл. Колбу продували потоком N<sub>2</sub>, затем добавляли тетрагидрофуран (136 мл) и реакционную смесь охлаждали до 2°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Трет-пентоксид натрия (30% раствор в THF, 197 мл, 492 ммоль) добавляли в течение 30 мин через капельную воронку, поддерживая внутреннюю температуру около 5°C, и при добавлении бледно-желтый раствор становился оранжевым. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин на бане со льдом. Затем реакцию гасили с помощью нас. водн. раствора NH<sub>4</sub>Cl и разбавляли с помощью EtOAc. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и

выпаривали. Добавляли IPA и выпадал белый осадок. Растворитель выпаривали до примерно 100 мл, затем добавляли дополнительное количество IPA и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Суспензию фильтровали и твердое вещество промывали с помощью IPA.

[00209] Твердое вещество помещали в 150 мл МТВЕ и нагревали при 40°C в течение 2 часов. Суспензию охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали с получением белого твердого вещества. Загрязненный материал растворяли в 500 мл 10% MeOH/DCM и перемешивали с 500 мл нас. водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> в течение 30 минут. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали смесью 10% MeOH/DCM. Объединенные органические слои высушивали и выпаривали. Фильтраты после титрований с использованием IPA и МТВЕ объединяли и загружали в картридж с 25 г диоксида кремния и очищали посредством колоночной хроматографии (колонка RediSep Rf Gold 120 г, градиент элюирования от 10% до 50% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане с добавкой в виде 10% дихлорметана). Чистый продукт из колонки и продукт экстракции с использованием NaHCO<sub>3</sub> объединяли с получением (P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (16,94 г, 26,4 ммоль, выход 64%) в виде бледно-желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,58 (d, J=4,9 Гц, 2 H), 8,39 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,13 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,96 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,29 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 7,13 (t, J=4,9 Гц, 1 H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 6,78 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,74 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 642,8 (M+H)<sup>+</sup>.

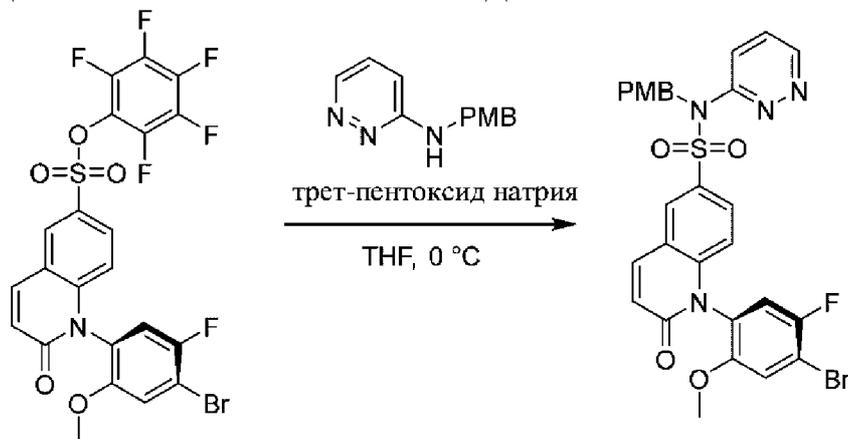
[00210] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ J. N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИДАЗИН-3-АМИН



[00211] В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли 4-метоксибензальдегид (1,00 г, 7,34 ммоль) и пиридазин-3-амин (0,838 г, 8,81 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Затем добавляли изопропоксид титана(IV) (6,46 мл, 22,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли боргидрид натрия (0,556 г, 14,69 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и фильтровали. Затем фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органический экстракт промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaCl (30 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Раствор фильтровали и концентрировали in vacuo с получением исходного продукта в виде оранжевого масла. Исходный продукт абсорбировали слоем силикагеля и очищали посредством хроматографии через предварительно заполненную колонку с

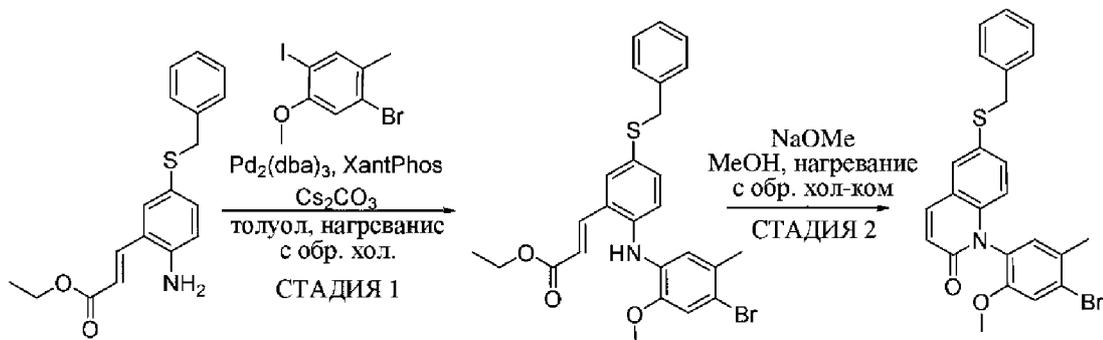
силикагелем Redi-Sep (40 г), элюируя с использованием от 0% до 15% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, с получением N-(4-метоксибензил)-пиридазин-3-амина (0,680 г, 3,16 ммоль, выход 43,0%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 216,2 (M+H)<sup>+</sup>.

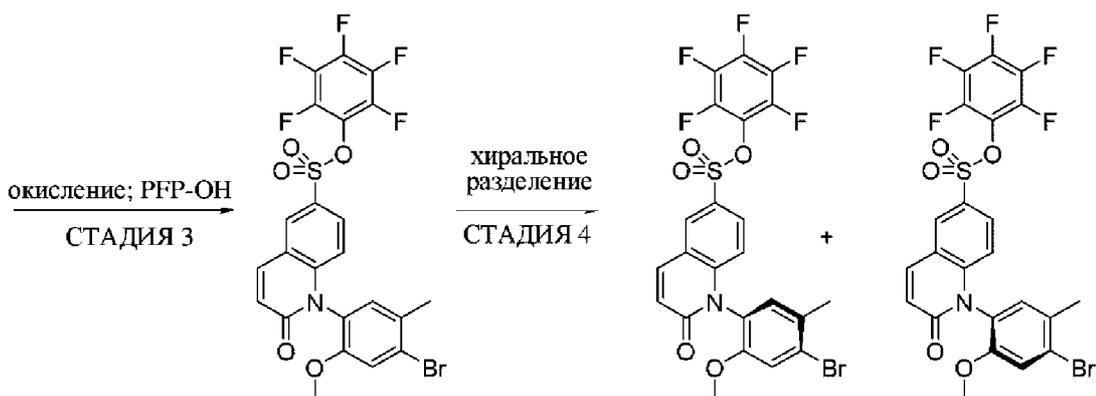
[00212] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ К. (P)-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00213] Колбу для сбора объемом 100 мл, содержащую перфторфенил-(P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (5,00 г, 8,41 ммоль) и N-(4-метоксибензил)пиридазин-3-амин (1,902 г, 8,83 ммоль), продували азотом и затем в нее добавляли THF (34 мл). Раствор охлаждали до 0 °C и медленно добавляли трет-пентоксид натрия (8,4 мл, 11,78 ммоль, 1,4 М в THF). Бледно-желтый раствор перемешивали при 0 °C в течение 15 мин, затем летучие вещества удаляли in vacuo. Добавляли воду, чтобы вызвать образование белого осадка. Данный осадок выделяли, растворяли в дихлорметане и обрабатывали гептаном, чтобы вызвать образование (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (4,20 г, 6,71 ммоль, выход 80%) в виде белого осадка. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 625,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00214] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ L. ПЕРФТОРФЕНИЛ-(P)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ





[00215] СТАДИЯ 1. (E)-ЭТИЛ-3-(5-(БЕНЗИЛТИО)-2-((4-БРОМ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)АМИНО)ФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00216] В круглодонную колбу загружали (E)-этил-3-(2-амино-5-(бензилтио)фенил)акрилат (4,729 г, 15,09 ммоль), 1-бром-4-йодо-5-метокси-2-метилбензол (5,18 г, 15,84 ммоль), XantPhos (0,437 г, 0,754 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,345 г, 0,377 ммоль), карбонат цезия (9,83 г, 30,2 ммоль) и толуол (30 мл). Подключали обратный холодильник и смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником. Через 4 ч добавляли дополнительные порции трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (172 мг) и XantPhos (213 мг). Через 2 ч добавляли дополнительные порции карбоната цезия (примерно 2 г) и 1-бром-4-йодо-5-метокси-2-метилбензола (600 мг). После дополнительных 30 мин кипячения с обратным холодильником смесь охлаждали и фильтровали через целит. Фильтр промывали с помощью EtOAc (3х). Фильтрат концентрировали. Остаток концентрировали из MeOH и растворяли в MeOH. Полученную суспензию нагревали до кипения, затем обрабатывали ультразвуком и охлаждали до к. т. Смесь фильтровали и собранное твердое вещество промывали с помощью MeOH (3х) и высушивали в токе N<sub>2</sub> в течение 48 часов с получением

(E)-этил-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-2-метокси-5-метилфенил)амино)фенил)акрилата (5,21 г, 10,17 ммоль, выход 67,4%) в виде твердого вещества ярко-желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,75 (d, J=15,9 Гц, 1 H), 7,66 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,37-7,20 (m, 6 H), 7,14 (s, 1 H), 6,85 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,51 (d, J=15,9 Гц, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 4,15 (q, J=7,0 Гц, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,14 (s, 2 H), 1,23 (t, J=7,1 Гц, 3 H). масса/заряд (ESI) 512,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[00217] СТАДИЯ 2. 6-(БЕНЗИЛТИО)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)ХИНОЛИН-2(1H)-ОН

[00218] В круглодонную колбу загружали (E)-этил-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-2-метокси-5-метилфенил)амино)фенил)акрилат (5,12 г, 9,99 ммоль) и MeOH (50,0 мл) с получением желтой суспензии. Добавляли метоксид натрия (25 вес. % в MeOH, 0,432 мл, 1,998 ммоль). Присоединяли обратный холодильник и колбу опускали в нагревательную баню с температурой 70°C. Через 1 ч последовательно добавляли дополнительные порции MeOH (25 мл) и раствора метоксида натрия (примерно 0,85 мл). Через 7 ч смесь охлаждали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством

хроматографии на силикагеле (80-г колонка Redi-Sep, колонка з загрузкой 25 г силикагеля, загруженная в виде раствора в MeOH-DCM, затем элюирована с использованием 25-75% EtOAc/гептан, содержащий 10% DCM). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением 6-(бензилтио)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)хинолин-2(1H)-она (4,233 г, 9,08 ммоль, выход 91%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Масса/заряд (ESI) 466,1 (M+H)<sup>+</sup>.

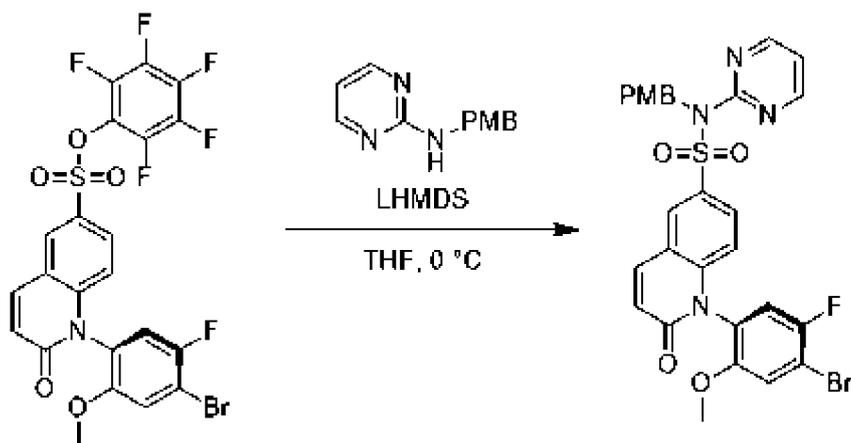
[00219] СТАДИЯ 3. ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ

[00220] В круглодонную колбу загружали 6-(бензилтио)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)хинолин-2(1H)-он (4,23 г, 9,07 ммоль), DCM (71,1 мл), уксусную кислоту (2,67 мл) и воду (1,778 мл) с получением прозрачного светло-коричневого раствора. Колбу охлаждали на бане с ледяной водой в течение 10 мин, затем одной порцией добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (3,66 г, 18,59 ммоль). Через 40 мин добавляли дополнительную порцию окислителя (850 мг). Смесь перемешивали в течение еще 20 мин, затем последовательно добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (2,504 г, 13,60 ммоль) и триэтиламин (5,06 мл, 36,3 ммоль). Через 20 мин смесь разбавляли водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (80-г колонка Redi-Sep Gold, колонка з загрузкой 25 г силикагеля, 10-60% EtOAc/гептан с 10% DCM) с получением перфторфенил-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната (3,37 г, 5,71 ммоль, выход 63%). Масса/заряд (ESI) 590,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00221] СТАДИЯ 4. ПЕРФТОРФЕНИЛ-(P)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ

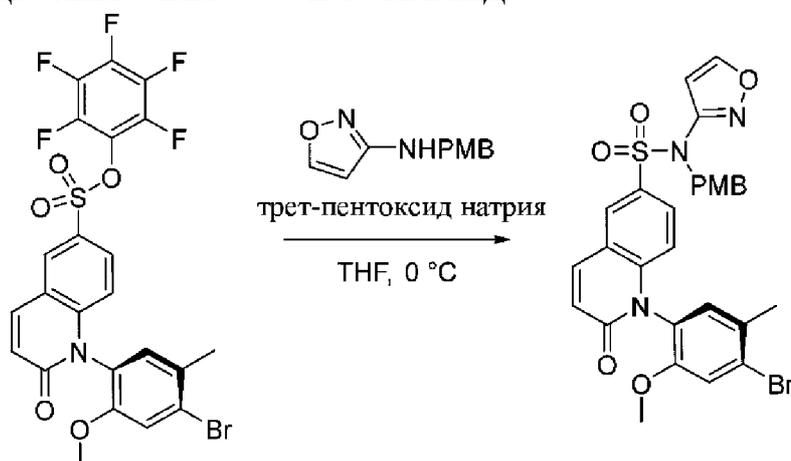
[00222] Перфторфенил-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (22,896 г, 38,79 ммоль) очищали с применением колонки (S, S) Whelk-O, 5×25 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 50% дихлорметана; скорость потока: 350 мл/мин. Первый пик элюирования соответствует перфторфенил-(P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонату (10,425 г). Второй пик элюирования соответствует перфторфенил-(M)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонату (10,76 г). Данные для пика 1: масса/заряд (ESI) 590,0 (M+H)<sup>+</sup>. Данные для пика 2: масса/заряд (ESI) 590,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00223] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ M. (P)-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД



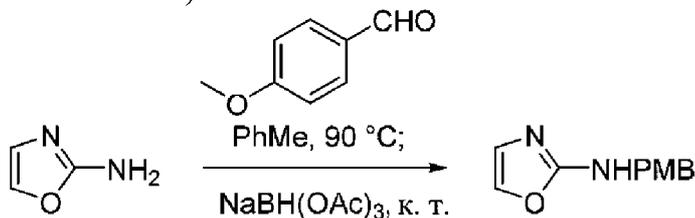
[00224] В круглодонную колбу объемом 250 мл последовательно загружали перфторфенил-(P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (2,00 г, 3,37 ммоль), тетрагидрофуран (17 мл) и N-(4-метоксибензил)пиримидин-2-амин (0,724 г, 3,37 ммоль) и полученный раствор охлаждали до 0°C. Затем к перемешиваемой реакционной смеси по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (3,70 мл, 3,70 ммоль, 1,0 М в THF). Через 15 мин к реакционной смеси добавляли водный раствор HCl (1,0 М, 100 мл) и EtOAc (100 мл), после чего обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Затем объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (колонка BIOTAGE®, 100 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (1,10 г, 1,76 ммоль, выход 52%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 625,8 (M+H)<sup>+</sup>.

[00225] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ N. (P)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



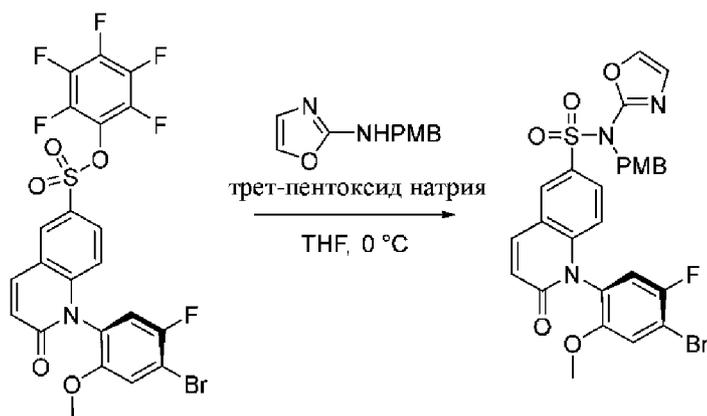
[00226] К имеющему температуру 0°C раствору N-(4-метоксибензил)изоксазол-3-амина (83 мг, 0,407 ммоль) и перфторфенил-(P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната (200 мг, 0,339 ммоль) в тетрагидрофуране (1,7 мл) медленно добавляли трет-пентоксид натрия (30 вес. % в THF, 176 мкл, 0,440 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Через 30 мин реакцию смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой концентрировали и остаток растирали с МТВЕ (2 мл) с получением (P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (191 мг, 0,313 ммоль, выход 92%) в виде белого порошка. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 609,8 (M+H)<sup>+</sup>.

[00227] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ О. N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ОКСАЗОЛ-2-АМИН



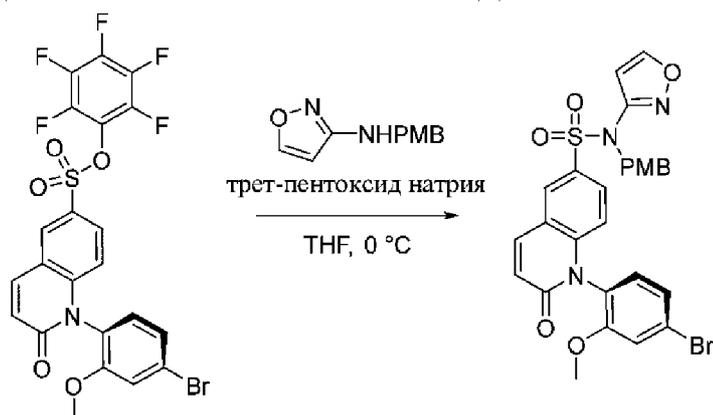
[00228] В колбе объемом 250 мл 1,3-оксазол-2-амин (5,00 г, 59,5 ммоль) и 4-анисальдегид (10,53 г, 8,85 мл, 77 ммоль) нагревали в толуоле (119 мл) в течение 2 часов при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли порциями триацетоксигидроборат натрия (18,91 г, 89 ммоль). Желтую реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов. Затем реакционную смесь гасили водой, слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток загружали в 25-г картридж с диоксидом кремния и очищали посредством колоночной хроматографии (колонка RediSep Rf Gold на 120 г, градиентное элюирование 10-50% EtOAc:гептан) с получением N-(4-метоксибензил)оксазол-2-амина (1,588 г, 7,78 ммоль, выход 13%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,55 (br t, J=6,1 Гц, 1 H), 7,39 (d, J=1,0 Гц, 1 H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 2 H), 6,87 (d, J=8,6 Гц, 2 H), 6,73 (d, J=1,0 Гц, 1 H), 4,26 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 3,72 (s, 3 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 205,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[00229] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ P. (P)-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00230] К имеющему температуру 0°C раствору N-(4-метоксибензил)оксазол-2-амин (82 мг, 0,404 ммоль) и перфторфенил-(P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната (200 мг, 0,337 ммоль) в тетрагидрофуране (1,6 мл) медленно добавляли трет-пентоксид натрия (30 вес. % в THF, 175 мкл, 0,438 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Затем реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование 20-80% [3:1 этилацетат/этанол]:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (180 мг, 0,293 ммоль, выход 87%) в виде белого порошка. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 613,8 (M+H)<sup>+</sup>.

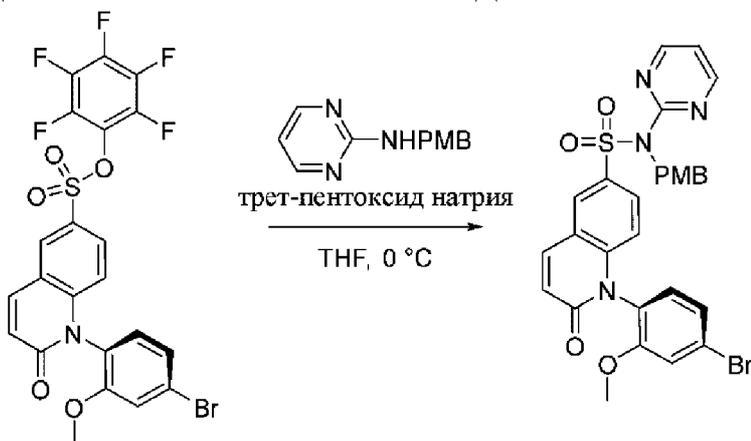
[00231] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Q. (P)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00232] К имеющему температуру 0°C раствору N-(4-метоксибензил)изоксазол-3-амин (128 мг, 0,625 ммоль) и перфторфенил-(P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната (300 мг, 0,521 ммоль) в тетрагидрофуране (2,6 мл) медленно добавляли трет-пентоксид натрия (30 вес. % в THF, 271 мкл, 0,677 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Затем реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой концентрировали. Остаток растирали с МТВЕ с получением 1-(4-

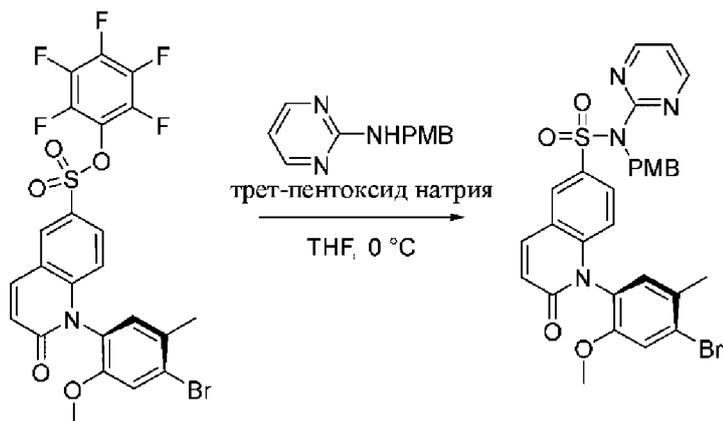
бром-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (350 мг, 0,587 ммоль, выход > 99%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 595,8 (M+H)<sup>+</sup>.

[00233] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ R. (P)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД



[00234] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом и протоколом очистки промежуточного соединения R с использованием N-(4-метоксибензил)пиримидин-2-амина (134 мг, 0,625 ммоль). Это обеспечивало получение 1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (140 мг, 0,230 ммоль, выход 44%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 606,8 (M+H)<sup>+</sup>.

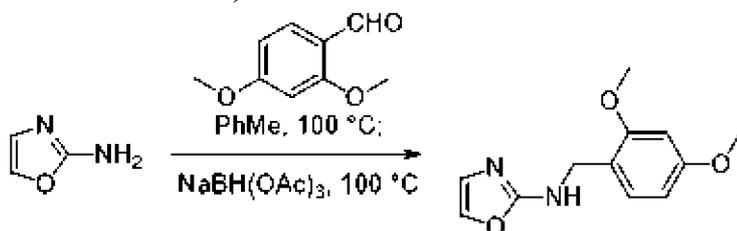
[00235] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ S. (P)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД



[00236] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом и протоколом очистки промежуточного соединения R с использованием перфторфенил-(P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната (200 мг, 0,339 ммоль). Это обеспечивало получение (P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (130 мг, 0,209 ммоль, выход 62%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI,

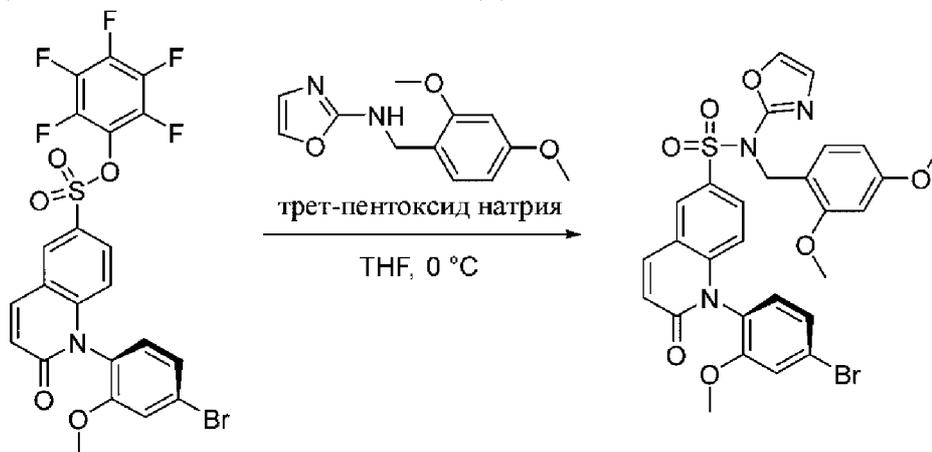
положительный ион) 620,8 (M+H)<sup>+</sup>.

[00237] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Т. N-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)ОКСАЗОЛ-2-АМИН



[00238] В колбе объемом 250 мл смесь 1,3-оксазол-2-амина (5,00 г, 59,5 ммоль) и 2,4-диметоксибензальдегида (10,87 г, 65,4 ммоль) нагревали в толуоле (100 мл) при 90°C в течении 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., затем обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (18,91 г, 89 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, затем при к. т. в течение 60 ч. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (18,91 г, 89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом (500 мл) и водой (100 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 × 200 мл) и соевым раствором (2 × 100 мл) и высушивали над сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением вязкого коричневого масла, которое пропускали через слой силикагеля, промывая с использованием 50% [3:1 этилацетат:этанол]:гептан. Фильтрат концентрировали, а затем очищали посредством флэш-хроматографии (колонка с 220 г НР-диоксидом кремния, градиентное элюирование 0-70% этилацетат:[9:1 гептан:DCM]) с получением N-(2,4-диметоксибензил)оксазол-2-амина (1,18 г, 5,04 ммоль, выход 8%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 235,2 (M+H)<sup>+</sup>.

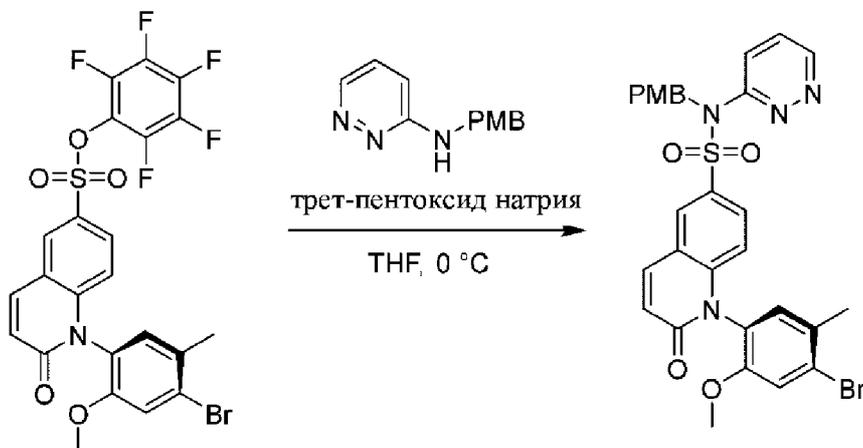
[00239] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ U. (P)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00240] К имеющему температуру 0°C раствору N-(2,4-диметоксибензил)оксазол-2-амина (146 мг, 0,625 ммоль) и перфторфенил-(P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-

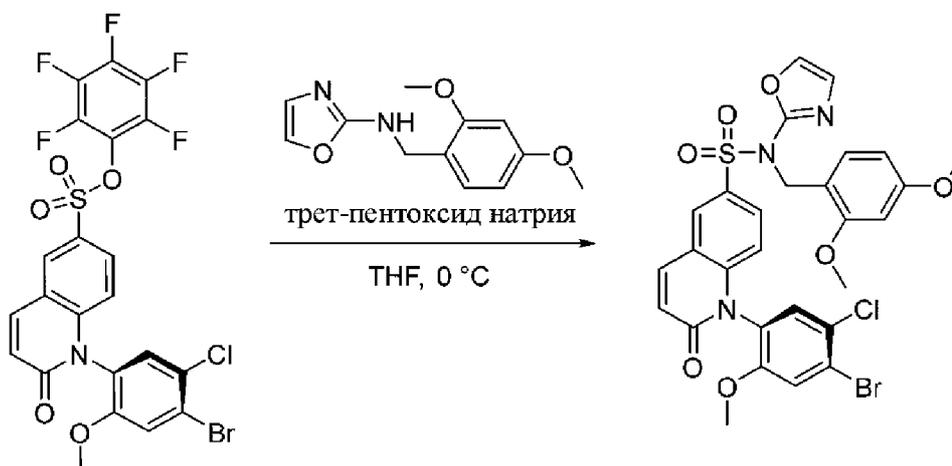
дигидрохиолин-6-сульфоната (300 мг, 0,521 ммоль) в тетрагидрофуране (2,6 мл) медленно добавляли трет-пентоксид натрия (30 вес. % в THF, 0,271 мл, 0,677 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Затем реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование 40-100% этилацетат:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением (P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (0,200 г, 0,319 ммоль, выход 61,3%) в виде бесцветного масла. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 625,8 (M+H)<sup>+</sup>.

[00241] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ V. (P)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



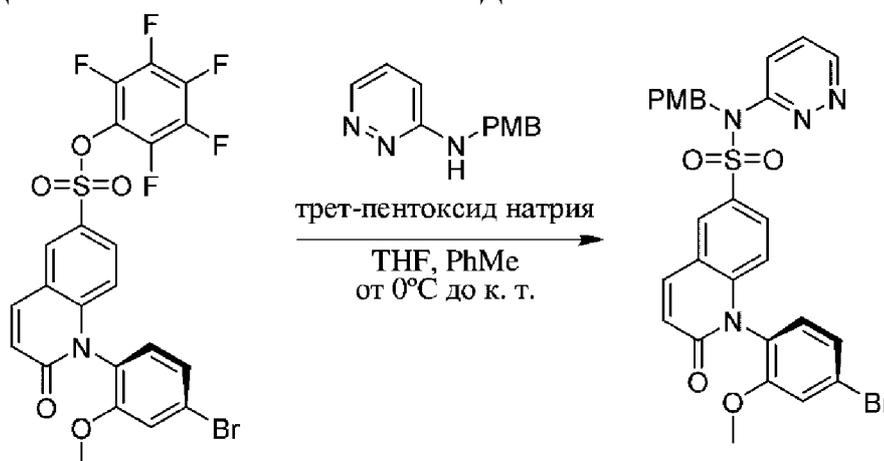
[00242] К имеющему температуру 0°C раствору N-(4-метоксибензил)пиридазин-3-амина (0,219 г, 1,02 ммоль) и перфторфенил-(P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната (0,5 г, 0,847 ммоль) в тетрагидрофуране (4,2 мл) медленно добавляли трет-пентоксид натрия (30 вес. % раствор в THF, 0,41 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Затем реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование 40-100% этилацетат:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением (P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (367 мг, 0,591 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 620,8 (M+H)<sup>+</sup>.

[00243] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ W. (P)-1-(4-БРОМ-5-ХЛОРО-2-МЕТОКСИПЕНИЛ)-N-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00244] N-(2,4-диметоксибензил)оксазол-2-амин (0,211 г, 0,901 ммоль) и перфторфенил-(P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (0,500 г, 0,819 ммоль, Syngene) добавляли во флакон объемом 40 мл. Флакон продували азотом, добавляли тетрагидрофуран (2,7 мл) и затем реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли трет-пентоксид натрия (3,2 М в PhMe, 0,33 мл, 1,1 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при 0°C к холодной реакционной смеси добавляли насыщенный водный хлорид аммония и EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (две последовательные колонки RediSep Rf Gold 40 г, градиент элюирования 0-40% [3:1 EtOAc:EtOH]:[10:1 гептан:дихлорметан]) с получением (P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,347 г, 0,525 ммоль, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 681,8 (M+Na)<sup>+</sup>.

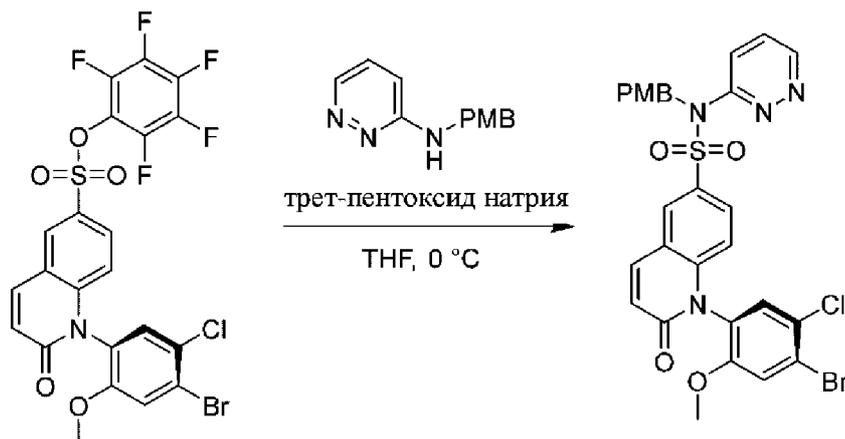
[00245] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ X. (P)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00246] В колбе объемом 250 мл перфторфенил-(P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (7,00 г, 12,15 ммоль) и N-(4-метоксибензил)пиридазин-3-амин (3,14 г, 14,58 ммоль) суспендировали в

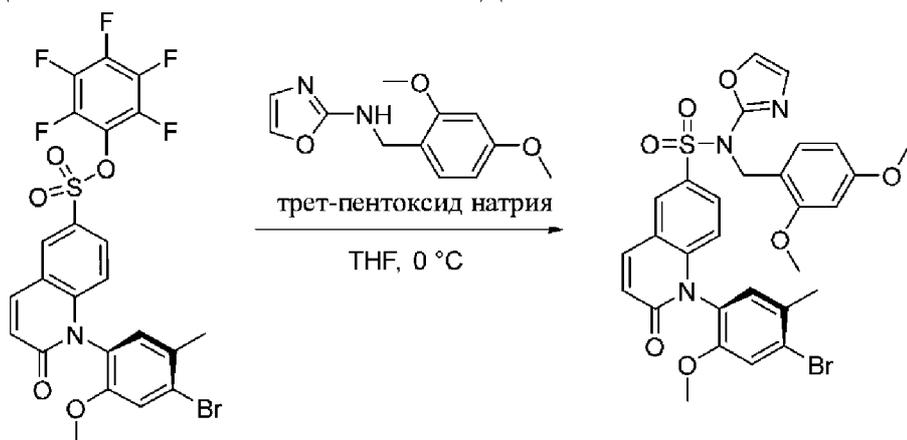
тетрагидрофуране (100 мл). Бледно-коричневую суспензию охлаждали на бане со льдом и обрабатывали по каплям трет-пентоксидом натрия (40 вес. % в толуоле, 7,77 мл, 19,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем обеспечивали ее нагревание до к. т. Через 2 часа добавляли дополнительное количество основания трет-пентоксида натрия (40 вес. % в толуоле, 1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 15 ч. Добавляли дополнительное количество трет-пентоксида (40 вес. % в толуоле, 1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 часов. Реакционную смесь охлаждали на бане со льдом и гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 15 мин. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования 0-100% [3:1 EtOAc:EtOH]:[9:1 гептан:дихлорметан]). Затем продукт очищали посредством растирания со смесью этилацетат:гептан (1:1) с получением (P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (1,56 г, 2,57 ммоль, выход 21%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,04 (dd, J=4,5, 1,7 Гц, 1 H), 8,26 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 8,16 (d, J=9,3 Гц, 1 H), 7,67-7,77 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1 H), 7,53 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 7,30-7,34 (m, 1 H), 7,15 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 6,76-6,85 (m, 3 H), 6,72 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 607,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00247] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Y. (P)-1-(4-БРОМ-5-ХЛОР-2-МЕТОКСИПЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД



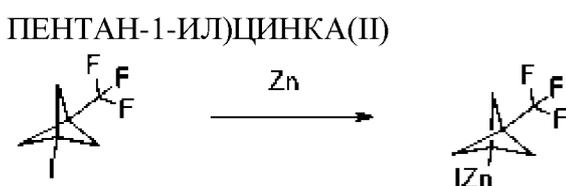
[00248] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом и протоколом очистки промежуточного соединения V с использованием перфторфенил-(P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфоната (5,00 г, 8,19 ммоль). Это обеспечивало получение (P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (2,84 г, 4,42 ммоль, выход 54%). Масса/заряд (ESI, положительный ион) 641,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00249] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Z. (P)-1-(4-БРОМ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-N-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



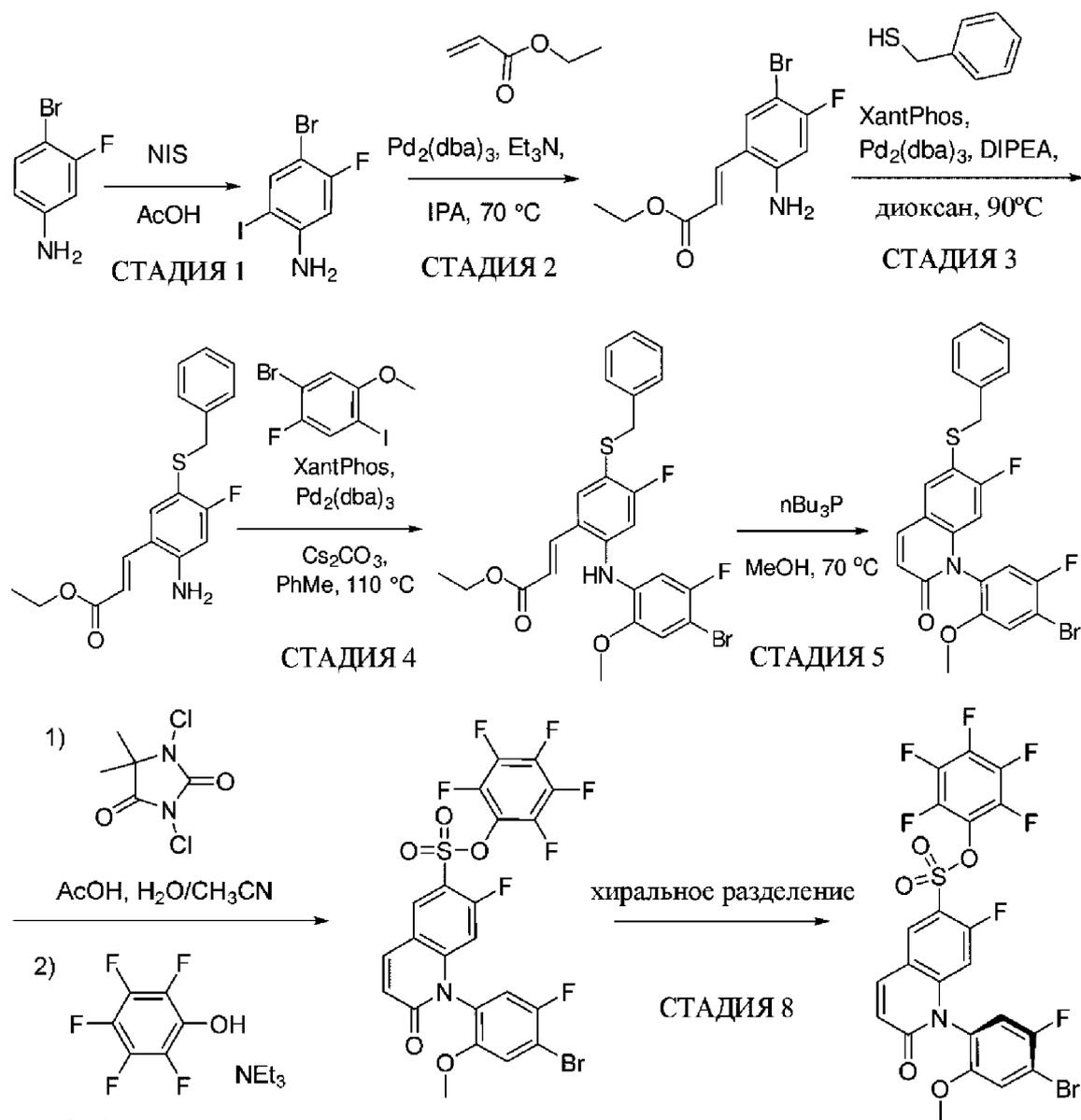
[00250] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения N с использованием N-(2,4-диметоксибензил)оксазол-2-амина (0,236 г, 1,01 ммоль). Продукт очищали посредством колоночной хроматографии (две последовательные колонки RediSep Rf Gold 40 г, градиент элюирования 0-40% [3:1 EtOAc:EtOH]:[9:1 гептан:дихлорметан]) с получением (P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,38 г, 0,59 ммоль, выход 65%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,92 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 7,86 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,69 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,46 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,16 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,01 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 6,82 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,68 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 6,37 (dd, J=8,3, 2,3 Гц, 1 H), 6,17 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,44 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

[00251] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АВ. ИОДИД (3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БИЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАН-1-ИЛ)ЦИНКА(II)



[00252] В высушенный в печи флакон загружали 1-йодо-3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан (100 мг, 0,382 ммоль), продували азотом и добавляли цинк Рике, 5% в тетрагидрофуране (27 мг, 0,549 мл, 0,420 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученной суспензии давали отстояться. Продукт использовали без дополнительной очистки.

[00253] ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АС. (P)-ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-7-ФТОР-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ



#### [00254] СТАДИЯ 1. 4-БРОМ-5-ФТОР-2-ЙОДАНИЛИН

[00255] N-йодсукцинимид (710 г, 3158 ммоль) добавляли порциями к раствору 4-бром-3-фторанилина (500 г, 2631 ммоль) в уксусной кислоте (4000 мл) при 10-15°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Затем реакционную смесь гасили ледяной водой (7 л) и фильтровали выпавшее в осадок твердое вещество. Твердое вещество промывали 5% раствором тиосульфата натрия (6 л) и водой (4 л) и высушивали с получением 4-бром-5-фтор-2-йоданилина в виде коричневого твердого вещества (750 г, 2374 ммоль, выход 90%). <sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 7,76 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 6,68 (d, J=11,5 Гц, 1 H), 5,68 (s, 2 H).

#### [00256] СТАДИЯ 2. ЭТИЛ-(Е)-3-(2-АМИНО-5-БРОМ-4-ФТОРФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00257] К перемешиваемому раствору 4-бром-5-фтор-2-йоданилина (500 г, 1583 ммоль) в изопропанол (2550 мл) добавляли триэтиламин (331 мл, 2374 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 20 минут. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (36,2 г, 39,6 ммоль) с последующим

медленным добавлением этилакрилата (162 г, 1614 ммоль) в атмосфере азота. Затем реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 6 часов. По завершении реакционную смесь фильтровали через целит и промывали дихлорметаном (2 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта. Исходный продукт перемешивали в 3% этилацетате в петролейном эфире (6 л) и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали с помощью 3% EtOAc в петролейном эфире (2 л) и высушивали с получением этил-(Е)-3-(2-амино-5-бром-4-фторфенил)акрилата (433 г, 1505 ммоль, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 288,0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 7,69-7,98 (m, 2 H), 6,61 (d, J=11,4 Гц, 1 H), 6,45 (d, J=15,6 Гц, 1 H), 6,12 (s, 2 H), 4,17 (q, J=7,1 Гц, 2 H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3 H).

[00258] СТАДИЯ 3. ЭТИЛ-(Е)-3-(2-АМИНО-5-(БЕНЗИЛТИО)-4-ФТОРФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00259] К раствору этил-(Е)-3-(2-амино-5-бром-4-фторфенил)акрилата (500,0 г, 1735 ммоль) в 1,4-диоксане (2500 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (449 г, 3471 ммоль) и дегазировали азотом в течение 20 минут. К реакционной смеси добавляли (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (50,2 г, 87 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (39,7 г, 43,4 ммоль). Смесь продували азотом и нагревали до 80°C в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли фенилметантиол (237 г, 1909 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (1000 мл). Смесь фильтровали через целит и слой целита промывали этилацетатом (2500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта. Исходный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, размер в меш 60-120, градиентное элюирование 0-15% этилацетат и петролейный эфир) с получением этил-(Е)-3-(2-амино-5-(бензилтио)-4-фторфенил)акрилата (300,0 г, 905 ммоль, выход 52%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 332,1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 7,72 (d, J=15,7 Гц, 1 H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,01-7,32 (m, 5 H), 6,38-6,55 (m, 1 H), 6,24 (d, J=15,7 Гц, 1 H), 6,11 (s, 2 H), 4,17 (q, J=7,1 Гц, 2 H), 3,89-4,07 (m, 2 H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3 H).

[00260] СТАДИЯ 4. ЭТИЛ-(Е)-3-(5-(БЕНЗИЛТИО)-2-((4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)АМИНО)-4-ФТОРФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00261] В 3-горлой круглодонной колбе объемом 250 мл к этил-(Е)-3-(2-амино-5-(бензилтио)-4-фторфенил)акрилату (10 г, 30,2 ммоль) и 1-бром-2-фтор-4-йодо-5-метоксибензолу (10,48 г, 31,7 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли карбонат цезия (39,3 г, 121 ммоль). Смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (1,105 г, 1,207 ммоль) и (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (1,397 г, 2,414 ммоль) и смесь нагревали при 110°C в течение 16 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной

температуры, ее разбавляли дихлорметаном (200 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали путем перемешивания с метанолом (250 мл) в течение 1 часа и фильтровали. Осадок промывали метанолом (100 мл) и высушивали с получением этил-(Е)-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)амино)-4-фторфенил)акрилата (13,5 г, 25,3 ммоль, выход 84%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 534,0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, DMSO-d6): δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,66 (d, J=15,9 Гц, 1 H), 7,05-7,43 (m, 6 H), 6,77 (d, J=11,1 Гц, 1 H), 6,63 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 6,52 (d, J=15,9 Гц, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 4,16 (q, J=7,1 Гц, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 1,23 (t, J=7,1 Гц, 3 H).

[00262] СТАДИЯ 5. 6-(БЕНЗИЛТИО)-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-7-ФТОРХИНОЛИН-2(1H)-ОН

[00263] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл загружали этил-(Е)-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)амино)-4-фторфенил)акрилат (13,5 г, 25,3 ммоль) в метаноле (140 мл) и добавляли трибутилфосфан (50% раствор в этилацетате) (3,74 мл, 7,58 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до 15°C, фильтровали и промывали холодным метанолом (100 мл) и высушивали с получением 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фторхинолин-2(1H)-она (9,5 г, 19,45 ммоль, выход 77%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI, положительный ион ) масса/заряд: 488,0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, DMSO-d6): δ ppm 7,88-8,02 (m, 2 H), 7,64 (d, J=6,3 Гц, 1 H), 7,56 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,20-7,38 (m, 5 H), 6,64 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,48 (d, J=11,3 Гц, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H).

[00264] СТАДИИ 6 И 7. ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-7-ФТОР-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ

[00265] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл загружали 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фторхинолин-2(1H)-он (9,5 г, 19,45 ммоль) в ацетонитриле (95 мл), добавляли уксусную кислоту (6,4 мл) и воду (4,13 мл). Полученную смесь охлаждали до 0-5°C и порциями добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (6,13 г, 31,1 ммоль) в течение 10-20 мин, поддерживая внутреннюю температуру на уровне ниже 5-10°C. Полученную суспензию перемешивали при 5-10°C в атмосфере азота в течение 45 минут. Затем добавляли раствор 2,3,4,5,6-пентафторфенола (7,16 г, 38,9 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) в течение 10-15 мин, а затем триэтиламин (13,54 мл, 97 ммоль) в течение 20 мин, поддерживая внутреннюю температуру на уровне ниже 5-10°C. Смесь продолжали перемешивать при 5-10°C в течение 30 мин. Добавляли ледяную воду (200 мл) и выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и промывали водой (100 мл). Исходный продукт очищали посредством перемешивания с метанолом (50 мл), фильтровали, промывали с помощью MeOH (50 мл) и высушивали с получением перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната (9,5 г, 15,52 ммоль, выход 80%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

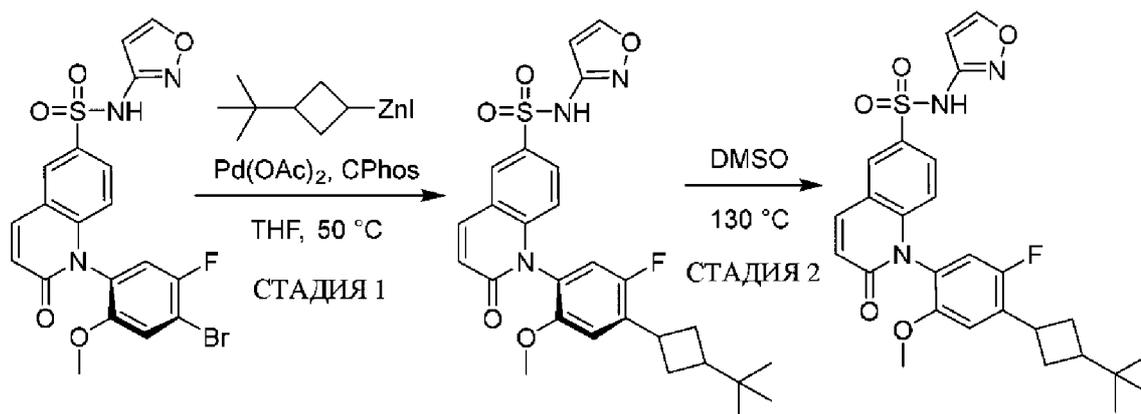
MS (ESI, положительный ион) масса/заряд; 612,0 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 8,53 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 8,20 (d, J=9,8 Гц, 1 H), 7,67 (dd, J=16,2, 7,4 Гц, 2 H), 6,99 (d, J=12,1 Гц, 1 H), 6,83 (d, J=9,8 Гц, 1 H), 3,74 (s, 3 H).

[00266] СТАДИЯ 8. (P)-ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-7-ФТОР-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ

[00267] Перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (135 г, 220 ммоль) очищали с помощью SFC с помощью Regis Whelk-O s, s, 5×15 см, колонка 5 мкм; подвижная фаза 50% дихлорметана с использованием скорости потока 350 мл/мин с получением (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната (49,2 г, 80,4 ммоль, выход 36%). MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 612,7 (M+1).

[00268] ХИМИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

[00269] ПРИМЕРЫ 1 И 2. (M)-1-(4-(3-(ТРЕТ-БУТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД И 1-(4-(3-(ТРЕТ-БУТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД СООТВЕТСТВЕННО



[00270] СТАДИЯ 1. (M)-1-(4-(3-(ТРЕТ-БУТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

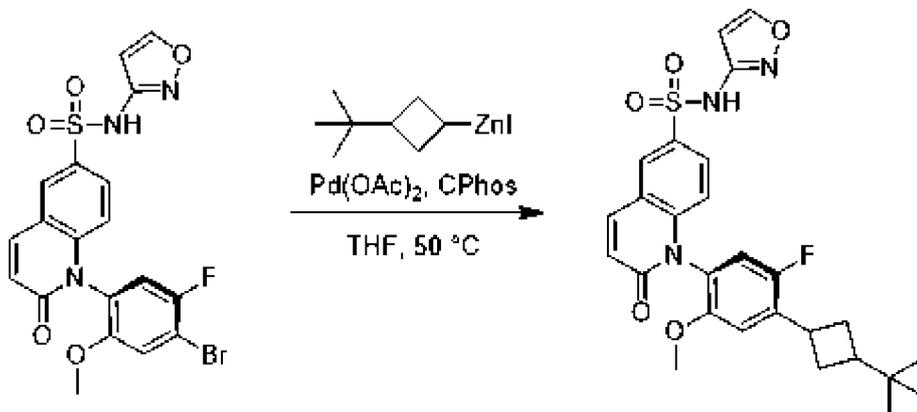
[00271] Во флакон загружали ацетат палладия(II) (2,7 мг, 0,012 ммоль), 2'-(дициклогексилфосфино)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамин (10,6 мг, 0,024 ммоль) и (M)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфаниламид (0,100 г, 0,202 ммоль). Добавляли иодид (3-(трет-бутил)циклобутил)цинка(II) (0,2 М в THF, 2,0 мл, 0,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение двух часов при 50°C. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и дважды промывали с помощью 1 н. HCl. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка RediSep Gold 40 г, градиентное элюирование 0-50% [3:1 EtOAc:EtOH]:гептан) с получением (M)-1-(4-(3-(трет-бутил)циклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-

3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (50 мг, 0,095 ммоль, выход 47%) в виде смеси цис- и транс-изомеров.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 11,65 (s, 1 H), 8,73 (d,  $J=1,9$  Гц, 1 H), 8,30-8,41 (m, 1 H), 8,20 (d,  $J=10,0$  Гц, 1 H), 7,72-8,00 (m, 1 H), 7,04-7,29 (m, 2 H), 6,73-6,85 (m, 2 H), 6,44 (d,  $J=1,5$  Гц, 1 H), 3,64-3,75 (m, 3 H), 3,45-3,63 (m, 1 H), 2,18-2,38 (m, 4 H), 1,89-2,04 (m, 1 H), 0,83-0,97 (m, 9 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 526,2 (M+H) $^+$ .

[00272] СТАДИЯ 2. 1-(4-(3-(ТРЕТ-БУТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00273] (M)-1-(4-(3-(трет-Бутил)циклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (44 мг) эписмеризовали посредством нагревания при 130°C в течение 3 ч в DMSO. Затем его концентрировали и высушивали с получением 1-(4-(3-(трет-бутил)циклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 11,66 (s, 1 H), 8,74 (d,  $J=1,7$  Гц, 1 H), 8,31-8,41 (m, 1 H), 8,14-8,30 (m, 1 H), 7,75-7,93 (m, 1 H), 7,03-7,32 (m, 2 H), 6,74-6,84 (m, 2 H), 6,45 (d,  $J=1,5$  Гц, 1 H), 3,70 (d,  $J=10,0$  Гц, 3 H), 3,57-3,64 (m, 1 H), 2,19-2,41 (m, 4 H), 1,91-2,06 (m, 1 H), 0,86-0,96 (m, 9 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 526,2 (M+H) $^+$ .

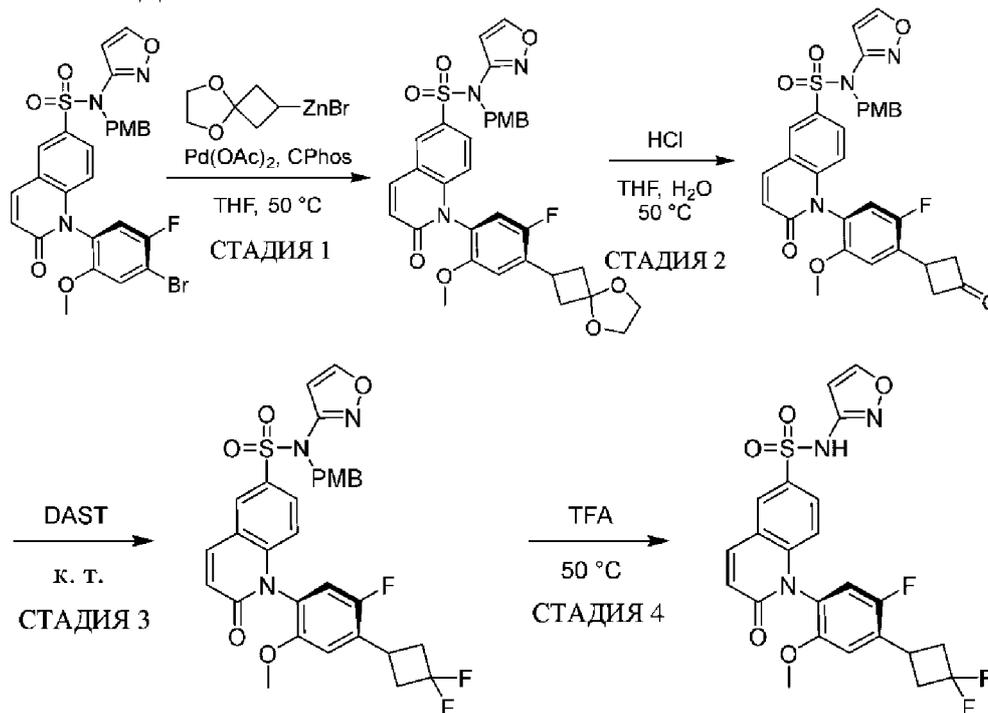
[00274] ПРИМЕР 3. (P)-1-(4-(3-(ТРЕТ-БУТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00275] Во флакон загружали ацетат палладия(II) (7,3 мг, 0,032 ммоль), 2'-(дициклогексилфосфино)- $N^2,N^2,N^6,N^6$ -тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамин (28 мг, 0,065 ммоль) и (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (160 мг, 0,324 ммоль). Добавляли иодид (3-(трет-бутил)циклобутил)цинка(II) (0,2 M в THF, 3,2 мл, 0,65 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение двух часов при 50°C. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и дважды промывали с помощью 1 н. HCl. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали с помощью колоночной хроматографии (колонокка RediSep Gold 40 г, градиентное элюирование 0-50% [3:1 EtOAc:EtOH]:гептан) с

получением (P)-1-(4-(3-(трет-бутил)циклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (90 мг, 0,17 ммоль, выход 53%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 11,65 (s, 1 H), 8,72 (d,  $J=1,9$  Гц, 1 H), 8,29-8,38 (m, 1 H), 8,20 (d,  $J=10,0$  Гц, 1 H), 7,84 (dt,  $J=9,0, 1,9$  Гц, 1 H), 7,03-7,33 (m, 2 H), 6,71-6,85 (m, 2 H), 6,44 (d,  $J=1,7$  Гц, 1 H), 3,69 (d,  $J=10,2$  Гц, 3 H), 3,53-3,63 (m, 1 H), 2,16-2,37 (m, 4 H), 1,91-2,07 (m, 1 H), 0,80-0,95 (m, 9 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 526,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[00276] ПРИМЕР 4. (P)-1-(4-(3,3-ДИФТОРЦИКЛОБУТИЛ)-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00277] СТАДИЯ 1. (P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(5,8-ДИОКСАСПИРО[3.4]ОКТАН-2-ИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00278] Во флакон загружали (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (промежуточное соединение F) (0,500 г, 0,814 ммоль), ацетат палладия(II) (10,96 мг, 0,049 ммоль) и 2'-(дициклогексилфосфино)- $\text{N}^2, \text{N}^2, \text{N}^6, \text{N}^6$ -тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамин (0,043 г, 0,098 ммоль). Добавляли бромид 5,8-диоксаспиро[3.4]октан-2-илцинка(II) (0,1 М в THF, 14 мл, 0,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка RediSep Gold 40 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан) с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(5,8-диоксаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,258 г, 0,398 ммоль, выход 49%) в виде светло-

желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 648,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[00279] СТАДИЯ 2. (P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-ОКСОЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00280] (P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(5,8-диоксаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,258 г, 0,398 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл). Добавляли хлористоводородную кислоту (1 н. в воде, 2,0 мл, 2,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение трех дней. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом и промывали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка RediSep Gold 40 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан) с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-оксоциклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,179 г, 0,297 ммоль, выход 74%) в виде светло-желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 604,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[00281] СТАДИЯ 3. (P)-1-(4-(3,3-ДИФТОРЦИКЛОБУТИЛ)-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

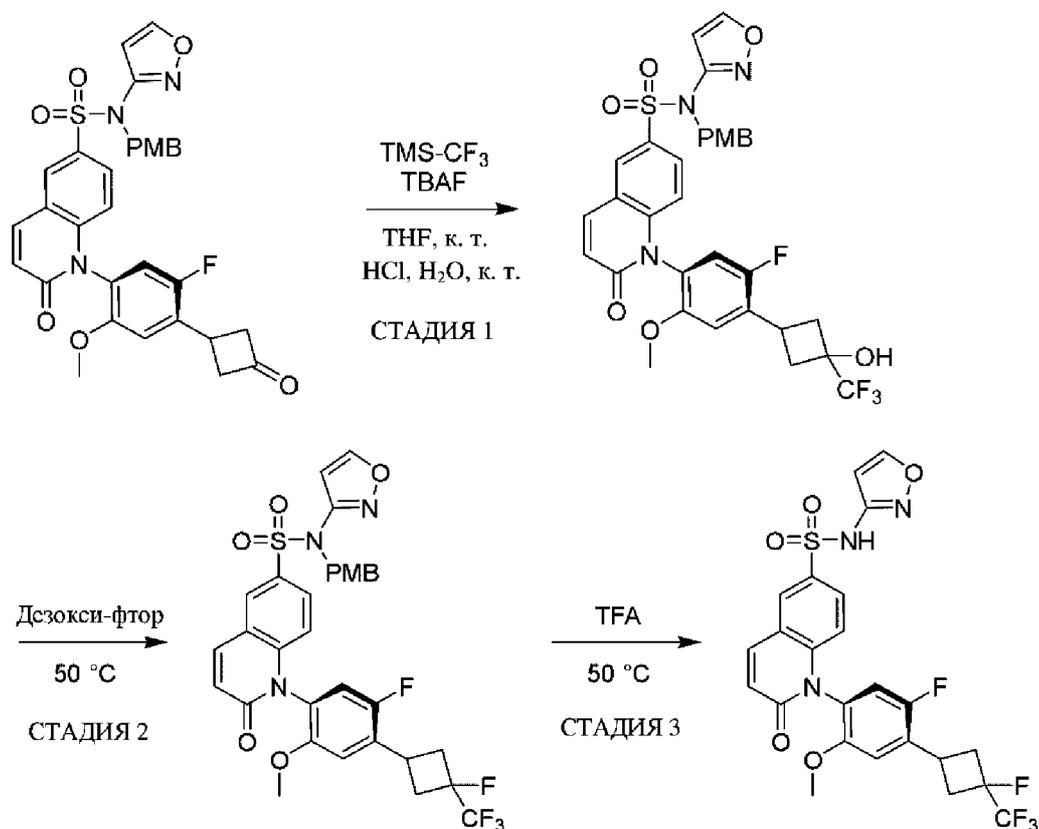
[00282] Во флакон загружали (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-оксоциклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,169 г, 0,280 ммоль) и трифторид диэтиламиносеры (1,85 мл, 14,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в круглодонную колбу объемом 250 мл, разбавляли этилацетатом и осторожно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия до прекращения образования пузырьков. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка RediSep Gold 12 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан) с получением (P)-1-(4-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,142 г, 0,227 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 626,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[00283] СТАДИЯ 4. (P)-1-(4-(3,3-ДИФТОРЦИКЛОБУТИЛ)-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00284] (P)-1-(4-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,142 г, 0,227 ммоль) растворяли в TFA (1 мл). Раствор нагревали до 50°C и перемешивали в течение

двух часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка RediSep Gold 40 г, градиентное элюирование 0-75% [3:1 EtOAc/EtOH]:гептан) с получением (P)-1-(4-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,109 г, 0,216 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,66 (s, 1 H), 8,74 (d, J=1,9 Гц, 1 H), 8,37 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 8,22 (d, J=9,5 Гц, 1 H), 7,84 (dd, J=8,9, 2,3 Гц, 1 H), 7,36 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 7,27 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 6,76-6,84 (m, 2 H), 6,45 (d, J=1,7 Гц, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,57-3,68 (m, 1 H), 2,91-3,13 (m, 4 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 506,0 (M+H) $^+$ .

[00285] ПРИМЕР 5. (P)-1-(5-ФТОР-4-(3-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00286] СТАДИЯ 1. (P)-1-(5-ФТОР-4-(3-ГИДРОКСИ-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00287] В круглодонную колбу загружали (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-оксоциклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,500 г, 0,828 ммоль) и THF (4,1 мл). Последовательно добавляли трифторметилтриметилсилан (0,21 мл, 1,4 ммоль) и фторид тетра-н-бутиламмония (1,0 М в THF, 0,083 мл, 0,083 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество (трифторметил)триметилсилана (0,208 мл, 1,408 ммоль) и фторида тетра-н-бутиламмония

(1,0 М в THF, 0,5 мл, 0,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов. Добавляли HCl (1 н. в воде, 5,8 мл, 5,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение одного часа. Затем реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка BIOTAGE® SNAP 25 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан) с получением (P)-1-(5-фтор-4-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (0,433 г, 0,643 ммоль, выход 78%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 674,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00288]                    СТАДИЯ                    2.                    (P)-1-(5-ФТОР-4-(3-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

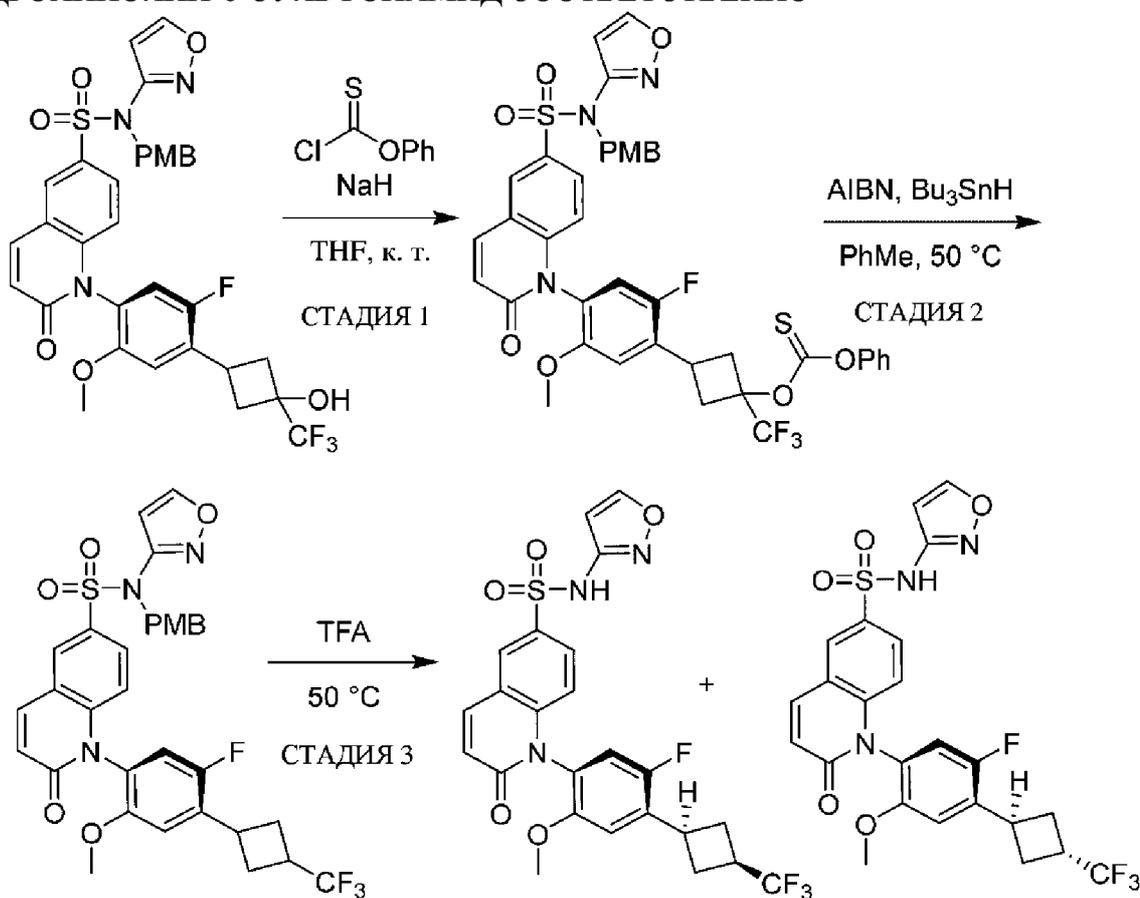
[00289] Во флакон с (P)-1-(5-фтор-4-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамидом (0,131 г, 0,194 ммоль) добавляли трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (1,0 мл, 5,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и осторожно гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка RediSep Gold 12 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан), а затем с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием колонки XBridge Prep Shield RP18, 19×100 мм. Подвижную фазу запускали в условиях градиентного элюирования; 50-95% ацетонитрил:вода с 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 40 мл/мин. Это обеспечивало получение (P)-1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (0,027 г, 0,040 ммоль, выход 21%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 676,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00290]                    СТАДИЯ                    3.                    (P)-1-(5-ФТОР-4-(3-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00291]                    Во                    флакон                    загружали                    (P)-1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,027 г, 0,040 ммоль) и TFA (0,2 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка BIOTAGE® SNAP 10 г, градиентное элюирование 0-75% [3:1 EtOAc/EtOH]:гептан) с получением (P)-

1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (0,018 г, 0,032 ммоль, выход 81%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 11,67 (s, 1 H), 8,73 (d,  $J=1,7$  Гц, 1 H), 8,38 (d,  $J=2,1$  Гц, 1 H), 8,23 (d,  $J=9,5$  Гц, 1 H), 7,85 (dd,  $J=8,9, 2,3$  Гц, 1 H), 7,41-7,53 (m, 2 H), 6,81 (d,  $J=9,7$  Гц, 1 H), 6,76 (d,  $J=9,1$  Гц, 1 H), 6,45 (d,  $J=1,9$  Гц, 1 H), 5,95-6,22 (m, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 3,64-3,80 (m, 3 H), 3,07-3,21 (m, 1 H), 2,81-2,98 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 556,0 (M+H) $^+$ .

[00292] ПРИМЕРЫ 6 И 7. ЦИС-(P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД И ТРАНС-(P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД СООТВЕТСТВЕННО



[00293] СТАДИЯ 1. (P)-O-(3-(2-ФТОР-4-(6-(N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)СУЛЬФАМОИЛ)-2-ОКСОХИОЛИН-1(2H)-ИЛ)-5-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-О-ФЕНИЛКАРБОНОТИОАТ

[00294] (P)-1-(5-Фтор-4-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,200 г, 0,297 ммоль), полученный в соответствии с процедурами, описанными в стадиях 1-2 примера 4, за которыми следовала стадия 1 примера 5, растворяли в THF (1,5 мл) и охлаждали до  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,018 г, 0,45 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси

до комнатной температуры в течение 30 минут. Добавляли фенилхлортионоформат (0,103 мл, 0,742 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение трех часов. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли дополнительную порцию гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,018 г, 0,445 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли дополнительное количество фенилхлортионоформата (0,103 мл, 0,742 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка BIOTAGE® SNAP 25 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан) с получением (P)-O-(3-(2-фтор-4-(6-(N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-оксохиолин-1(2H)-ил)-5-метоксифенил)-1-(трифторметил)циклобутил)-O-фенилкарбоната (0,215 г, 0,265 ммоль, выход 89%) в виде светло-желтого твердого вещества.

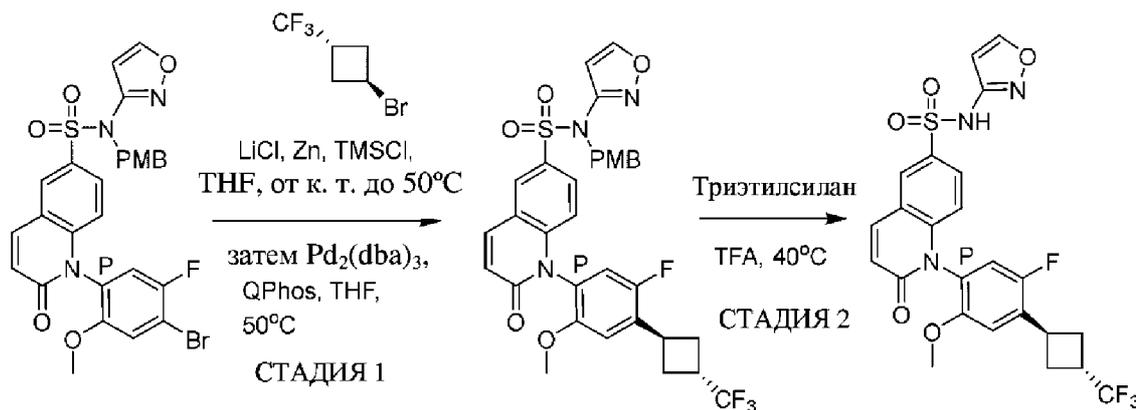
[00295]                    СТАДИЯ                    2.                    (P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00296]                    (P)-O-(3-(2-фтор-4-(6-(N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-оксохиолин-1(2H)-ил)-5-метоксифенил)-1-(трифторметил)циклобутил)-O-фенилкарбоната (0,119 г, 0,147 ммоль) растворяли в толуоле (1,5 мл). Добавляли гидрид три-н-бутилолова (0,39 мл, 1,5 ммоль) и азобисизобутиронитрил (0,024 г, 0,15 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в течение 20 минут азотом, затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение двух часов. Реакцию также осуществляли дважды при тех же условиях и стехиометрии реагентов с использованием O-(3-(2-фтор-4-(6-(N-(изоксазол-3-ил)-ил)-N-(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-оксохиолин-1(2H)-ил)-5-метоксифенил)-1-(трифторметил)циклобутил)-O-фенилкарбоната (0,025 г, 0,031 ммоль). Затем все три реакционные смеси объединяли, загружали в картридж с диоксидом кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка BIOTAGE® SNAP 25 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан) с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,101 г, 0,154 ммоль, выход 74%) в виде светло-желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 658,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00297]                    СТАДИЯ                    3.                    ЦИС-(P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД И ТРАНС-(P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00298] Во флакон загружали (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,101 г, 0,154 ммоль) и TFA (1,0 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка BIOTAGE® SNAP 10 г, градиентное элюирование 0-75% [3:1 EtOAc/EtOH]:гептан) с получением 81 мг материала в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Этот материал дополнительно очищали с использованием двух последовательных колонок Chiralcel OJ-H, 2 × 25 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 15% метанола; скорость потока: 80 мл/мин. Первый пик элюирования соответствует *цис*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамиду (39 мг). Второй пик элюирования соответствует *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (11 мг). Данные для пика 1: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,65 (s, 1 H), 8,60-8,83 (m, 1 H), 8,35 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,20 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,83 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,31 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=6,7 Гц, 1 H), 6,71-6,89 (m, 2 H), 6,44 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 3,71-3,83 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,24-3,31 (m, 1 H), 2,56-2,65 (m, 2 H), 2,31-2,44 (m, 2 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 538,0 (M+H)<sup>+</sup>. Данные для пика 2: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,65 (s, 1 H), 8,73 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,36 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 8,21 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,84 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,24-7,40 (m, 2 H), 6,79 (d, J=9,6 Гц, 2 H), 6,44 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 3,94 (quin, J=8,9 Гц, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,25-3,31 (m, 1 H), 2,56-2,75 (m, 4 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 538,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00299] ПРИМЕР 7А. ТРАНС-(P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00300] СТАДИЯ 1. (P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-((1R,3R)-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную мешалкой с верхним приводом, насадкой для перегонки, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, загружали цинковую пыль (112 г, 1,72 моль), хлорид лития (16,0 г,

389 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (750 мл). Половину тетрагидрофурана удаляли посредством дистилляции при атмосферном давлении. Полученную смесь охлаждали до 30°C и добавляли хлортриметилсилан (3,0 мл, 23,5 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в течение 30 минут, повышали температуру и уменьшали реакционный объем на приблизительно 50 мл путем дистилляции. Полученную смесь охлаждали до 30°C перед введением *транс*-1-бром-3-(трифторметил)циклобутана (75,0 г, 369 ммоль, Enamine, LLC). Затем смесь нагревали до 40°C. Наблюдался значительный экзотермический эффект, и нагревательный кожух был заменен водяной баней с температурой окружающей среды. После прекращения выделения тепла водяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Смеси давали отстояться в течение ночи и охлаждали до температуры окружающей среды. Супернатант использовали без дальнейшей обработки. В отдельную трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную мешалкой с верхним приводом, термопарой, обратным холодильником и впускным отверстием для азота, загружали 1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен (0,90 г, 1,27 ммоль, Strem Chemicals, Inc.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,60 г, 0,66 ммоль, Strem Chemicals, Inc.) и безводный тетрагидрофуран (50 мл). Полученную смесь нагревали до 45°C. Через 15 минут обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры перед добавлением безводного тетрагидрофурана (250 мл) и (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (промежуточное соединение F) (187 г, 304 ммоль) и смесь перемешивали до растворения всех твердых веществ. Полученную реакционную смесь нагревали до 40°C, после чего через капельницу по каплям добавляли надосадочную жидкость из предыдущей реакции, содержащую бромид *транс*-3-(трифторметил)циклобутил)цинка(II) в THF. Реакция была слегка экзотермической, и скорость добавления регулировали для поддержания внутренней температуры в пределах 40-45°C. После завершения добавления смесь нагревали до 50°C. Через 3 часа вводили водный раствор лимонной кислоты (1 М, 400 мл) и воду (500 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (1500 мл). Органический слой промывали солевым раствором (500 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество суспендировали в изопропанол (1 л) и перемешивали при 40°C в течение 20 минут. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через фильтр из пористого стекла. Твердые вещества промывали изопропанолом (40 мл) и переносили в 2-л круглодонную колбу. Добавляли изопропилацетат (1 л) и смесь перемешивали при 40°C в течение 20 минут. Суспензию фильтровали через фильтр из пористого стекла и твердые вещества промывали дополнительным количеством изопропилацетата (50 мл). Фильтрат переносили в 2-литровую круглодонную колбу и добавляли поглотитель металлов SiliaMetS Thiol (20 г, Silicycle) и активированный уголь (20 г). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 минут. Суспензию фильтровали через слой целита и твердые вещества промывали изопропилацетатом (500 мл). Фильтрат концентрировали

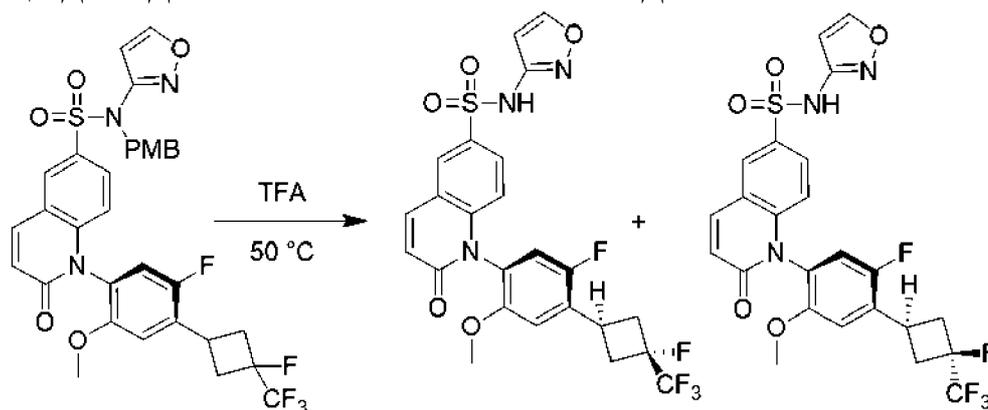
при пониженном давлении. К твердым веществам добавляли смесь дихлорметана и метил-*трет*-бутилового эфира (смесь 1:1, 1 л) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 20 минут. Смесь фильтровали через фильтр из пористого стекла и твердые следы промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (30 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (150 г, 228 ммоль, выход 75%) в виде красноватого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Масса/заряд (ESI) 658,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00301] СТАДИЯ 2. (P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-((1R,3R)-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00302] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную мешалкой с верхним приводом, насадкой Кляйзена, капельной воронкой, термопарой, обратным холодильником и впускным отверстием для азота, загружали (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (150 г, 228 ммоль) и триэтилсилан (85 мл, 532 ммоль). Трифторуксусную кислоту (500 мл) добавляли по каплям в течение 60 мин с такой скоростью, чтобы внутренняя температура реакционной смеси не превышала 40-50°C. Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 30 мин, после чего обеспечивали ее охлаждение до комнатной температуры. Вводили гептан (800 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергали азеотропной перегонке с гептаном (2 × 800 мл), затем суспендировали в гептане (800 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут, после чего гептан удаляли декантацией. Оставшийся материал растворяли в дихлорметане (1,5 л) и промывали водным раствором трехосновного фосфата натрия (0,2 н., 2 × 300 мл). Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в метил-*трет*-бутиловом эфире (2 л) и перемешивали при 40°C в течение 20 минут. Суспензию фильтровали через фильтр из спеченного стекла и твердые вещества промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (100 мл). Фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении и продукт суспендировали в метаноле (500 мл). Полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью SFC в две стадии (стадия 1: колонка Waters Torus 2-PIС, 5 мкМ, 3×15 см с применением 25% метанола в качестве элюента при скорости потока 180 мл/мин; стадия 2: колонка Chiralcel OJ-H, 5 мкМ, 5×40 см с применением 20% метанола в качестве элюента при скорости потока 240 мл/мин) с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (63,3 г, 118 ммоль, выход 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,78 (t, J=9,9 Гц, 2H), 6,92-6,98 (m, 2H), 6,86 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,98 (quin, J=9,0 Гц, 1H), 3,72-3,80 (m, 3H),

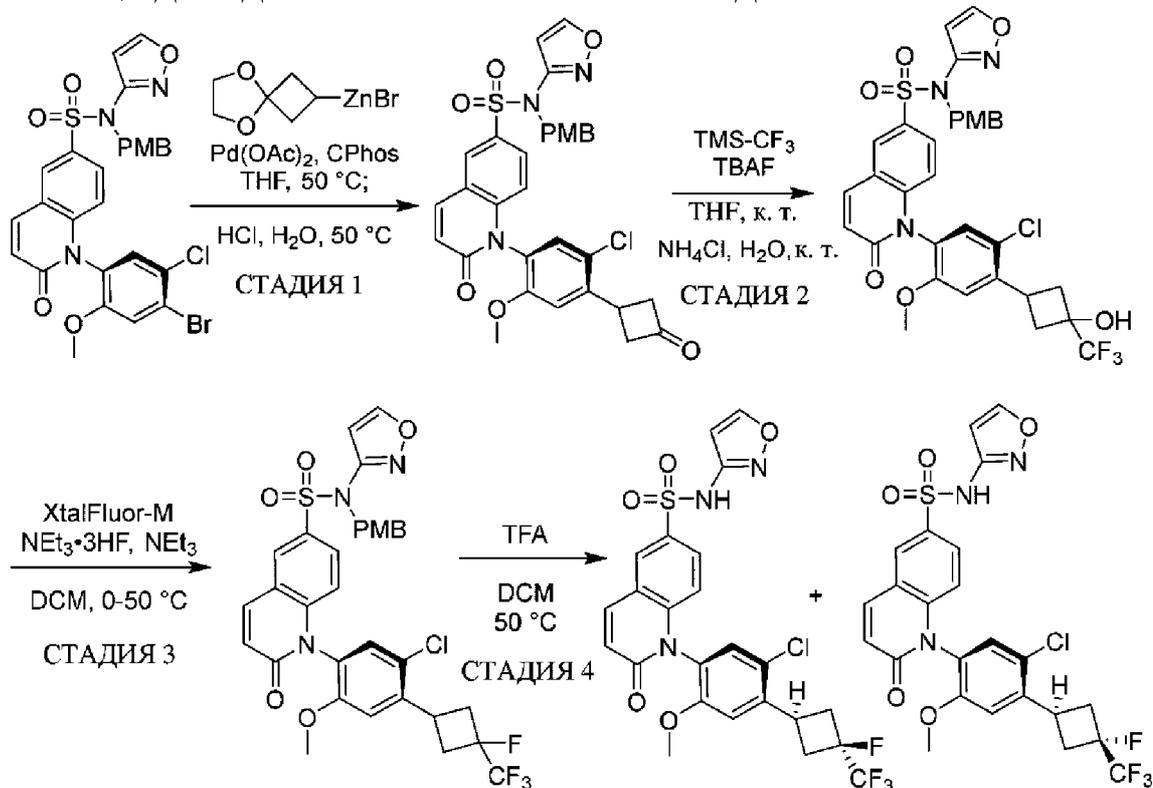
2,99-3,11 (m, 1H), 2,69-2,74 (m, 2H), 2,60-2,65 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161,57, 159,89, 156,85, 154,94 (d,  $J=241,6$  Гц), 151,41 (d,  $J=2,7$  Гц), 143,79, 139,41, 133,89 (d,  $J=15,4$  Гц), 132,62, 128,19, 128,30 (q,  $J=276,1$  Гц), 124,00, 123,34, 120,04, 117,16 (d,  $J=25,4$  Гц), 116,42, 111,73 (d,  $J=5,5$  Гц), 98,59, 56,39, 34,01 (q,  $J=30,0$  Гц), 31,80, 27,76, 27,50, 27,31. масса/заряд (ESI) 538,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[00303] ПРИМЕРЫ 8 И 9. *ТРАНС*-(P)-1-(5-ФТОР-4-(3-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД И *ЦИС*-(P)-1-(5-ФТОР-4-(3-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД СООТВЕТСТВЕННО



[00304] Во флакон загружали (P)-1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,212 г, 0,314 ммоль) и TFA (1 мл) и перемешивали при 50°C в течение двух часов. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием двух последовательных колонок Chiralpak IC, 2 × 15 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический  $\text{CO}_2$  с 25% метанола; скорость потока: 80 мл/мин. Первый пик элюирования соответствует *транс*-(P)-1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамиду (62 мг). Второй пик элюирования соответствует *цис*-(P)-1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамиду (42 мг). Данные для пика 1:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 11,65 (s, 1 H), 8,73 (d,  $J=1,7$  Гц, 1 H), 8,37 (d,  $J=2,3$  Гц, 1 H), 8,22 (d,  $J=9,5$  Гц, 1 H), 7,84 (dd,  $J=8,9, 2,3$  Гц, 1 H), 7,49 (d,  $J=10,2$  Гц, 1 H), 7,44 (d,  $J=6,2$  Гц, 1 H), 6,79 (dd,  $J=9,2, 5,7$  Гц, 2 H), 6,44 (d,  $J=1,9$  Гц, 1 H), 5,95-6,14 (m, 2 H), 5,85 (s, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,15 (td,  $J=15,3, 9,8$  Гц, 1 H), 2,79-2,99 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 555,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Данные для пика 2:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 11,65 (s, 1 H), 8,73 (d,  $J=1,7$  Гц, 1 H), 8,37 (d,  $J=2,3$  Гц, 1 H), 8,23 (d,  $J=9,7$  Гц, 1 H), 7,84 (dd,  $J=8,9, 2,3$  Гц, 1 H), 7,49 (d,  $J=10,0$  Гц, 1 H), 7,44 (d,  $J=6,2$  Гц, 1 H), 6,80 (d,  $J=9,7$  Гц, 1 H), 6,76 (d,  $J=9,1$  Гц, 1 H), 6,45 (d,  $J=1,7$  Гц, 1 H), 5,96-6,17 (m, 2 H), 5,85 (s, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,14 (td,  $J=15,5, 9,6$  Гц, 1 H), 2,79-2,99 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 555,4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[00305] ПРИМЕРЫ 10 И 11. ЦИС-(P)-1-(5-ХЛОР-4-(3-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД И ТРАНС-(P)-1-(5-ХЛОР-4-(3-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД СООТВЕТСТВЕННО



[00306] СТАДИЯ 1. (P)-1-(5-ХЛОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-ОКСОЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00307] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником и датчиком внутренней температуры, загружали (P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (5 г, 7,93 ммоль), ацетат палладия(II) (0,107 г, 0,476 ммоль) и 2'-(дициклогексилфосфино)- $\text{N}^2, \text{N}^2, \text{N}^6, \text{N}^6$ -тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамин (0,415 г, 0,951 ммоль) затем вакуумировали и заполняли азотом. Добавляли бромид 5,8-диоксаспиро[3.4]октан-2-илцинка(II) (0,4 М в THF, 30 мл, 12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 20 ч. Затем смесь гасили 2 н. водн. раствором HCl (80 мл). Температуру повышали до  $50^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали в течение 4 ч. Затем смесь распределяли между водой и EtOAc. Слои разделяли. Водный экстракт экстрагировали с помощью EtAOc ( $2 \times 100$  мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и затем концентрировали до черного остатка. Продукт очищали посредством колоночной хроматографии (колонка с диоксидом кремния 200 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан) с получением (P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-оксоциклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида в виде

желтовато-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,80 (d,  $J=1,6$  Гц, 1 H), 8,36 (d,  $J=2,1$  Гц, 1 H), 8,15 (d,  $J=9,9$  Гц, 1 H), 7,78 (dd,  $J=9,1, 2,1$  Гц, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,25 (d,  $J=8,8$  Гц, 2 H), 6,86 (d,  $J=8,6$  Гц, 2 H), 6,82 (d,  $J=9,6$  Гц, 1 H), 6,69-6,76 (m, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 3,97-4,07 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,47-3,52 (m, 3 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 620,0 (M+H) $^+$ .

[00308] СТАДИЯ 2. (P)-1-(5-ХЛОР-4-(3-ГИДРОКСИ-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00309] В круглодонную колбу объемом 25 мл загружали (P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-оксоциклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,806 г, 1,30 ммоль) и THF (6,5 мл) и ее снабжали внутренним датчиком температуры. Вводили (трифторметил)триметилсилан (0,38 мл, 2,6 ммоль) и к реакционной смеси по каплям добавляли 1,0 М раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (1,300 мл, 1300 ммоль), следя за тем, чтобы внутренняя температура не превышала 35°C. Наблюдали экзотермический эффект и образование пузырьков. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и затем разбавляли насыщ. водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали дважды с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка BIOTAGE® SNAP 100 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан) с получением (P)-1-(5-хлор-4-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 690,0 (M+H) $^+$ .

[00310] СТАДИЯ 3. (P)-1-(5-ХЛОР-4-(3-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

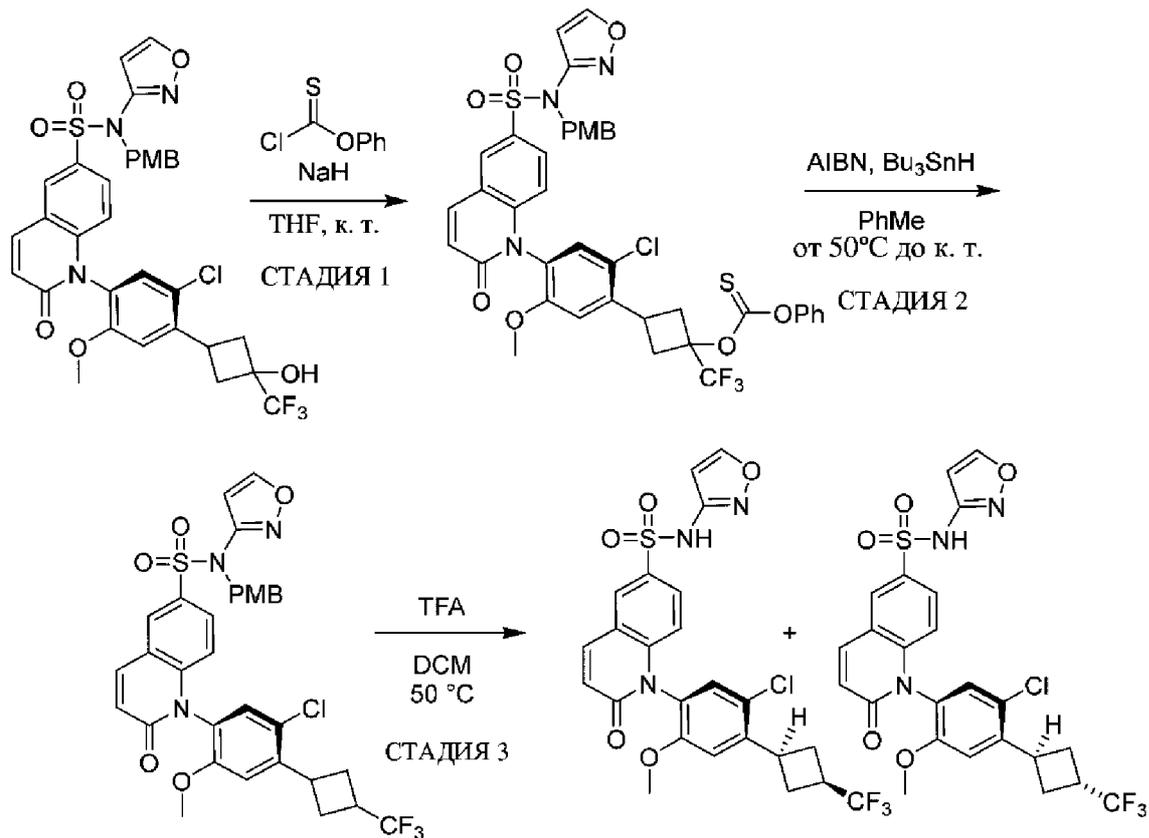
[00311] 2-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную обратным холодильником, продували азотом, затем в нее загружали тригидрофторид триэтиламина (1,4 мл, 8,7 ммоль), триэтиламин (0,61 мл, 4,4 ммоль) и дихлорметан (9,7 мл) и охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли дифтор(морфолино)сульфония тетрафторборат (1,58 г, 6,52 ммоль) и раствор (P)-1-(5-хлор-4-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (1,00 г, 1,45 ммоль) в дихлорметане (4,8 мл) и реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали с помощью сульфата магния, фильтровали и концентрировали. Материал очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка BIOTAGE® SNAP 50 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан) с получением (P)-1-(5-хлор-4-(3-фтор-3-

(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (599 мг, 0,866 ммоль, выход 60%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,81 (d, J=1,0 Гц, 1 H), 8,32-8,44 (m, 1 H), 8,16 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,78 (dd, J=9,1, 2,1 Гц, 1 H), 7,67 (d, J=4,2 Гц, 1 H), 7,47 (d, J=6,2 Гц, 1 H), 7,26 (d, J=8,6 Гц, 2 H), 6,80-6,90 (m, 3 H), 6,69-6,77 (m, 2 H), 5,97-6,16 (m, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 3,76 (d, J=4,7 Гц, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,06 (tt, J=15,8, 10,8 Гц, 1 H), 2,78-2,96 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 692,2 (M+H) $^+$ .

[00312] СТАДИЯ 4. *ЦИС*-(P)-1-(5-ХЛОП-4-(3-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД И *ТРАНС*-(P)-1-(5-ХЛОП-4-(3-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00313] В 40-мл флакон загружали (P)-1-(5-хлор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (599 мг, 0,866 ммоль), дихлорметан (1,3 мл) и TFA (1,3 мл). Флакон герметизировали, и нагревали до 50°C, и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50-г колонка, градиентное элюирование 0-75% [3:1 EtOAc/EtOH]:гептан). Дальнейшую очистку проводили с использованием колонки Chiralpak IC, 2 × 25 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO $_2$  с 30% метанола; скорость потока: 80 мл/мин. Первый пик элюирования соответствует *цис*--(P)-1-(5-хлор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамиду. Второй пик элюирования соответствует *транс*-(P)-1-(5-хлор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамиду. Данные для пика 1:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,66 (s, 1 H), 8,73 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,37 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,22 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 7,84 (dd, J=8,8, 2,1 Гц, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 6,80 (dd, J=9,2, 4,3 Гц, 2 H), 6,44 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 5,97-6,14 (m, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,06 (td, J=15,8, 9,9 Гц, 1 H), 2,78-2,94 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 572,0 (M+H) $^+$ . Данные для пика 2:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,66 (s, 1 H), 8,73 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 8,38 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,23 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,84 (dd, J=8,8, 2,1 Гц, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 6,80 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 6,77 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 6,45 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 6,00-6,18 (m, 2 H), 5,89 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,05 (td, J=16,2, 9,5 Гц, 1 H), 2,79-2,94 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 572,0 (M+H) $^+$ .

[00314] ПРИМЕРЫ 12 И 13. *ЦИС*-(P)-1-(5-ХЛОП-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД И *ТРАНС*-(P)-1-(5-ХЛОП-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-



[00315] СТАДИЯ 1. (P)-O-(3-(2-ХЛОР-4-(6-(N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)СУЛЬФАМОИЛ)-2-ОКСОХИНОЛИН-1(2H)-ИЛ)-5-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)-О-ФЕНИЛКАРБОНОТИОАТ

[00316] (P)-1-(5-Хлор-4-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (1,00 г, 1,45 ммоль) растворяли в THF (7,25 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,087 г, 2,2 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение 30 минут. Добавляли фенилхлортионоформиат (0,50 мл, 3,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем вводили насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои высушивали с помощью сульфата магния, фильтровали и концентрировали. Материал очищали с помощью колоночной хроматографии (колонок BIOTAGE® SNAP 50 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан) с получением (P)-O-(3-(2-хлор-4-(6-(N-изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-оксохинолин-1(2H)-ил)-5-метоксифенил)-1-(трифторметил)циклобутил)O-фенилкарботиоата (896 мг, 1,08 ммоль, выход 75%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,71-8,87 (m, 1 H), 8,37 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,15 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,73-7,82 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,44-7,55 (m, 2 H), 7,29-7,42 (m, 3 H), 7,25 (d, J=8,3 Гц, 3 H), 6,86 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 6,82 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 6,65-6,77 (m, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 3,75-3,80 (m, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,67 (br d, J=9,1 Гц, 1 H), 3,53-3,62 (m, 1 H),

3,33-3,42 (m, 2 H), 3,04-3,18 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 826,1 (M+H)<sup>+</sup>.

[00317] СТАДИЯ 2. (P)-1-(5-ХЛОП-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД

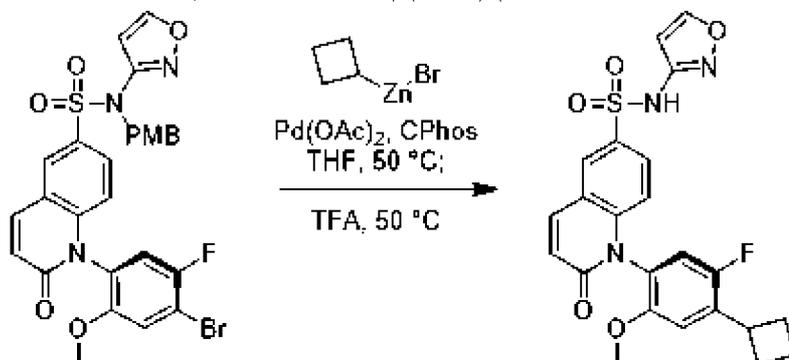
[00318] В 40-мл флакон загружали (P)-O-(3-(2-хлор-4-(6-(N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-оксохинолин-1(2H)-ил)-5-метоксифенил)-1-(трифторметил)циклобутил)O-фенилкарбоната (896 мг, 1,08 ммоль), толуол (11 мл), гидрид три-н-бутилолова (2,87 мл, 10,8 ммоль) и азобисизобутиронитрил (178 мг, 1,08 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 20 минут, затем герметизировали и нагревали до 50°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За это время образовалось белое твердое вещество, которое выделяли и промывали гептаном с получением (P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (596 мг, 0,884 ммоль, выход 82%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 674,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[00319] СТАДИЯ 3. ЦИС-(P)-1-(5-ХЛОП-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД И ТРАНС-(P)-1-(5-ХЛОП-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД

[00320] Во флакон объемом 20 мл загружали (P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (596 мг, 0,884 ммоль), дихлорметан (1,4 мл) и TFA (1,4 мл). Флакон герметизировали и нагревали до 50°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (колонка с силикагелем 50 г, градиент элюирования 0-75% [3:1 EtOAc/EtOH]:гептан). Дальнейшую очистку проводили с использованием двух последовательных колонок Chiralcel OJ-H, 2 × 25 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 15% метанола; скорость потока: 80 мл/мин. Первый пик элюирования соответствует *цис*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-((1S,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамиду (305 мг). Второй пик элюирования соответствует *транс*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-((1S,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамиду (72 мг). Данные для пика 1: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,65 (s, 1 H), 8,73 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,36 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,21 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,83 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,79 (d, J=9,6 Гц, 2 H), 6,44 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 3,79 (br t, J=9,2 Гц, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,27-3,34 (m, 1 H), 2,61-2,71 (m, 2 H), 2,26-2,43 (m, 2 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 554,0 (M+H)<sup>+</sup>. Данные для пика 2: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,65 (br s, 1 H), 8,72 (d,

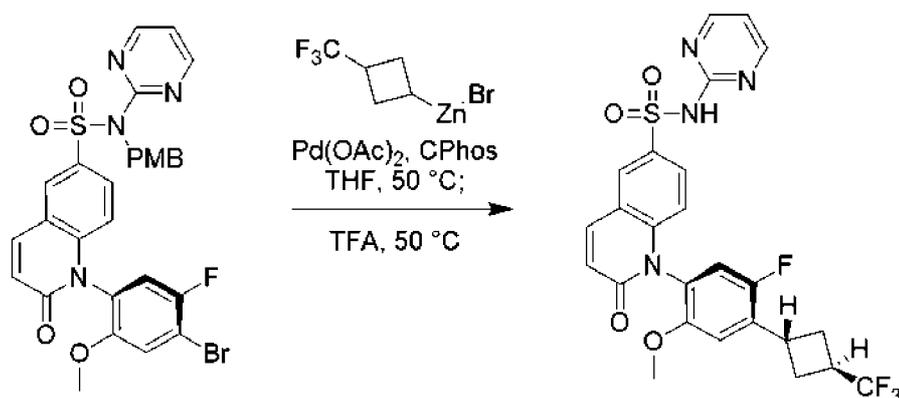
$J=1,6$  Гц, 1 Н), 8,35 (d,  $J=1,8$  Гц, 1 Н), 8,21 (d,  $J=9,6$  Гц, 1 Н), 7,84 (dd,  $J=9,1, 2,1$  Гц, 1 Н), 7,51 (s, 1 Н), 7,37 (s, 1 Н), 6,78 (dd,  $J=9,3, 6,0$  Гц, 2 Н), 6,44 (d,  $J=1,6$  Гц, 1 Н), 4,00 (quin,  $J=8,9$  Гц, 1 Н), 3,76 (s, 3 Н), 3,22-3,28 (m, 1 Н), 2,93 (br d,  $J=3,6$  Гц, 1 Н), 2,66-2,75 (m, 1 Н), 2,59-2,63 (m, 2 Н). масса/заряд (ESI, положительный ион) 554,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00321] ПРИМЕР 14. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



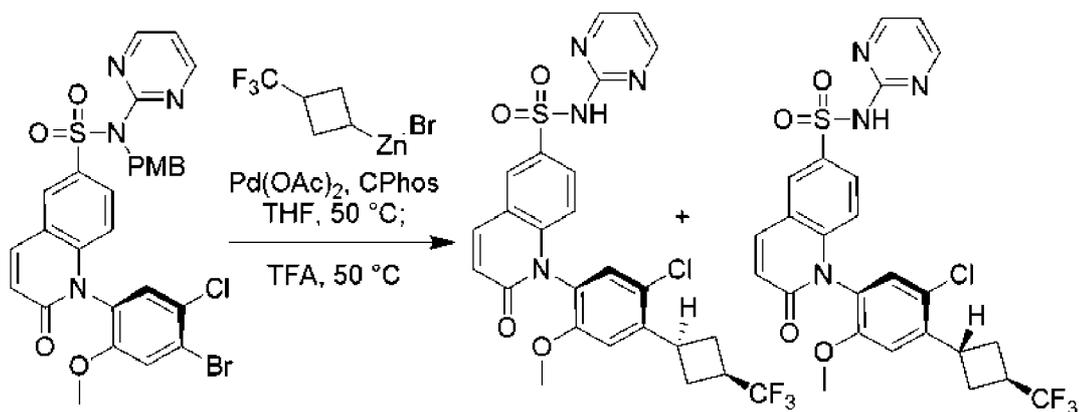
[00322] Во флакон добавляли (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (146 мг, 0,238 ммоль), ацетат палладия(II) (2,7 мг, 0,012 ммоль), 2'-(дициклогексилфосфино)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамин (8,3 мг, 0,019 ммоль) и бромид циклобутилцинка (0,5 М в THF, 0,95 мл, 0,47 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Затем смесь очищали непосредственно с помощью колоночной хроматографии (градиентное элюирование 0-30% [3:1 EtOAc/EtOH]:гептан). Затем выделенный продукт помещали в TFA (0,5 мл) и нагревали до 50°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с использованием колонки Tocus 2-PIС, 30 × 150 см. Подвижную фазу запускали в условиях градиентного элюирования; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 20-50% метанола; скорость потока: 100 мл/мин. Это обеспечивало получение (P)-1-(4-циклобутил-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (101 мг, 0,215 ммоль, выход 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,23-12,01 (m, 1 Н), 8,70 (d,  $J=1,5$  Гц, 1 Н), 8,34 (d,  $J=2,2$  Гц, 1 Н), 8,19 (d,  $J=9,4$  Гц, 1 Н), 7,83 (dd,  $J=9,1, 2,2$  Гц, 1 Н), 7,24 (d,  $J=9,8$  Гц, 1 Н), 7,19 (d,  $J=6,9$  Гц, 1 Н), 6,77 (d,  $J=9,4$  Гц, 2 Н), 6,43 (d,  $J=1,8$  Гц, 1 Н), 3,74-3,83 (m, 1 Н), 3,69 (s, 3 Н), 2,32-2,40 (m, 3 Н), 2,22-2,31 (m, 1 Н), 2,01-2,13 (m, 1 Н), 1,84-1,94 (m, 1 Н). масса/заряд (ESI, положительный ион) 470,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00323] ПРИМЕР 15. ТРАНС-(P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



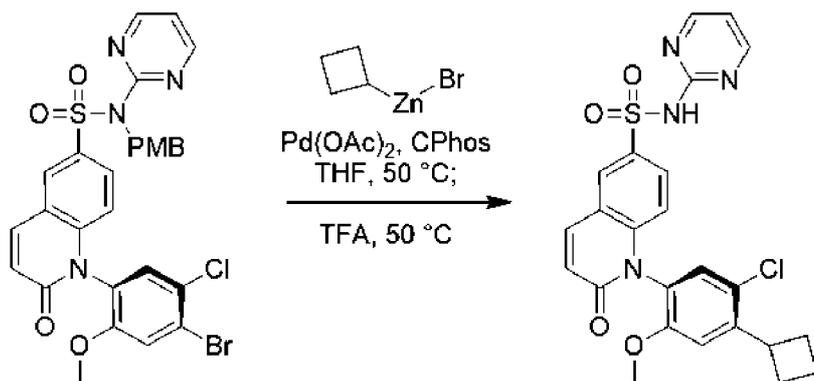
[00324] Во флакон добавляли (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (359 мг, 0,573 ммоль), ацетат палладия(II) (6,4 мг, 0,029 ммоль), 2'-(дициклогексилфосфино)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамин (25 мг, 0,057 ммоль), бромид (3-(трифторметил)циклобутил)цинка(II) (0,15 М в THF, 5,7 мл, 0,86 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 50 °C в течение 1 ч. Затем смесь очищали непосредственно с помощью колоночной хроматографии (градиентное элюирование 0-30% [3:1 EtOAc/EtOH]:гептан). Затем выделенный продукт помещали в TFA (0,5 мл) и нагревали до 50 °C в течение 16 ч. Затем реакцию концентрировали *in vacuo* и очищали с использованием последовательных колонок Chiralcel OJ-H, 2 × 15 и 2 × 25 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 20% метанола; скорость потока: 80 мл/мин. Это обеспечивало получение *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (63 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,60-9,88 (m, 1 H), 8,51-8,63 (m, 2 H), 8,44 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,06 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,85 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 6,99 (t, J=4,9 Гц, 1 H), 6,91-6,96 (m, 2 H), 6,85 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,77 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 3,98 (quin, J=8,8 Гц, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,04 (dtd, J=14,9, 9,8, 9,8, 4,9 Гц, 1 H), 2,67-2,79 (m, 2 H), 2,54-2,66 (m, 2 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 549,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[00325] ПРИМЕРЫ 16 И 17. *ЦИС*-(P)-1-(5-ХЛОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД И *ТРАНС*-(P)-1-(5-ХЛОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД СООТВЕТСТВЕННО



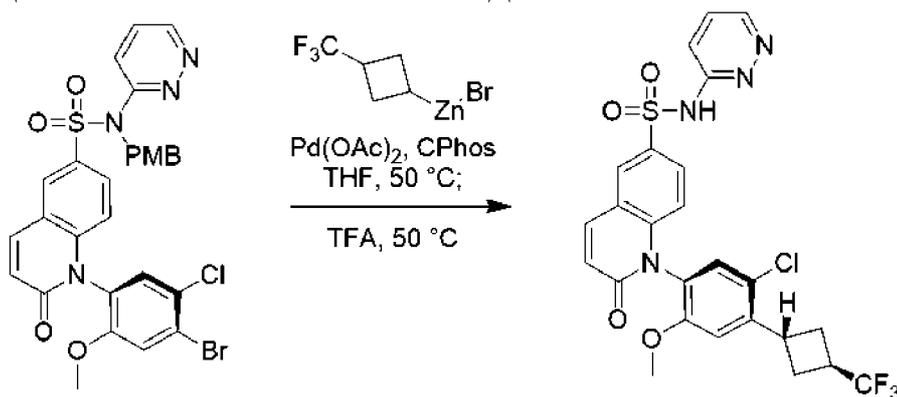
[00326] Указанные в заголовке соединения получали в соответствии со способом примера 15 с использованием (P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (368 мг, 0,573 ммоль). Образец очищали с использованием колонки Chiralcel OJ-H, 2 × 15 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 30% метанола; скорость потока: 80 мл/мин. Образец дополнительно очищали с использованием колонки Chiralcel OJ-H, 3 × 25 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 20% метанола; скорость потока: 100 мл/мин. Первый пик элюирования соответствует *цис*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамиду (21,8 мг). Второй пик элюирования соответствует *транс*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамиду (142,8 мг). Данные для пика 1: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,99-10,35 (m, 1 H), 8,59 (d, J=4,7 Гц, 2 H), 8,43 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,07 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,85 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,99 (t, J=4,9 Гц, 1 H), 6,85 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,76 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 3,82 (quin, J=9,3 Гц, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,99-3,11 (m, 1 H), 2,66-2,77 (m, 2 H), 2,37 (quin, J=10,8 Гц, 2 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 564,8 (M+H)<sup>+</sup>. Данные для пика 2: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,09-9,31 (m, 1 H), 8,54 (d, J=4,9 Гц, 2 H), 8,44 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,07 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,85 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,98 (t, J=4,9 Гц, 1 H), 6,85 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,76 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 4,04-4,13 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,92-3,05 (m, 1 H), 2,71-2,84 (m, 2 H), 2,47-2,66 (m, 2 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 564,8 (M+H)<sup>+</sup>.

[00327] ПРИМЕР 18. (P)-1-(5-ХЛОР-4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00328] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом из примера 14 с использованием (P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (153 мг, 0,238 ммоль). Образец очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием колонки XBridge Prep Shield RP18, 19 × 100 мм. Подвижную фазу запускали в условиях градиентного элюирования; 25-70% ацетонитрил:вода с 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 40 мл/мин. Это обеспечивало получение (P)-1-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (18 мг, 0,036 ммоль, выход 15%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 11,20-11,51 (m, 1 H), 8,65 (d,  $J=4,9$  Гц, 2 H), 8,41 (d,  $J=2,1$  Гц, 1 H), 8,04 (dd,  $J=9,1, 2,1$  Гц, 1 H), 7,84 (d,  $J=9,6$  Гц, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,01 (t,  $J=5,1$  Гц, 1 H), 6,85 (d,  $J=9,9$  Гц, 1 H), 6,77 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 H), 3,87 (quin,  $J=8,8$  Гц, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,44-2,53 (m, 2 H), 2,15-2,30 (m, 2 H), 2,03-2,15 (m, 1 H), 1,85-1,97 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 497,0 (M+H) $^+$ .

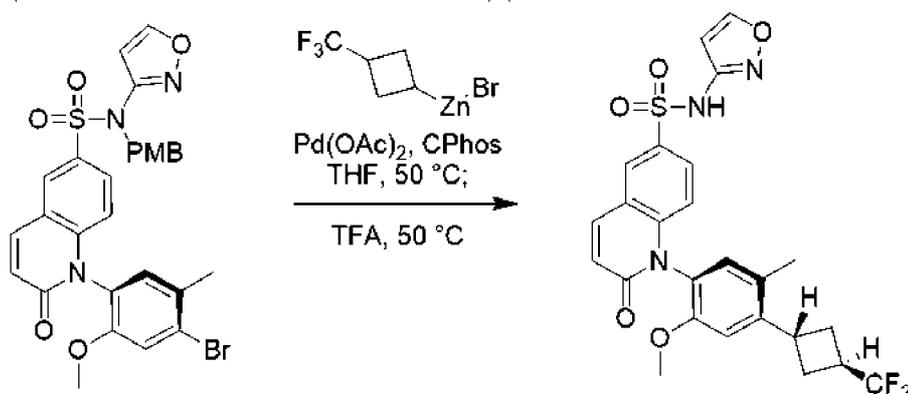
[00329] ПРИМЕР 19. *ТРАНС*-(P)-1-(5-ХЛОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00330] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом из примера 15 с использованием (P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (368 мг, 0,573 ммоль). Образец очищали с использованием колонки Zorbax Eclipse Plus C18, 2,1 × 10 см. Подвижную фазу запускали в условиях градиентного элюирования; 41,3-61,3% вода:ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты в качестве дополнительного элюента; скорость потока: 40 мл/мин. Материал дополнительно очищали с использованием колонки

Chiralcel OJ-H, 2 × 15 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 25% метанола; скорость потока: 80 мл/мин. Это обеспечивало получение *транс*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (38,4 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 12,38-12,76 (m, 1 H), 8,24 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,10 (dd, J=3,9, 1,6 Гц, 1 H), 7,91 (dd, J=9,1, 2,1 Гц, 1 H), 7,83 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,33-7,37 (m, 1 H), 7,29 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,84 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,75 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 4,08 (quin, J=8,9 Гц, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,91-3,06 (m, 1 H), 2,69-2,83 (m, 2 H), 2,48-2,62 (m, 2 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 565,2 (M+H)<sup>+</sup>.

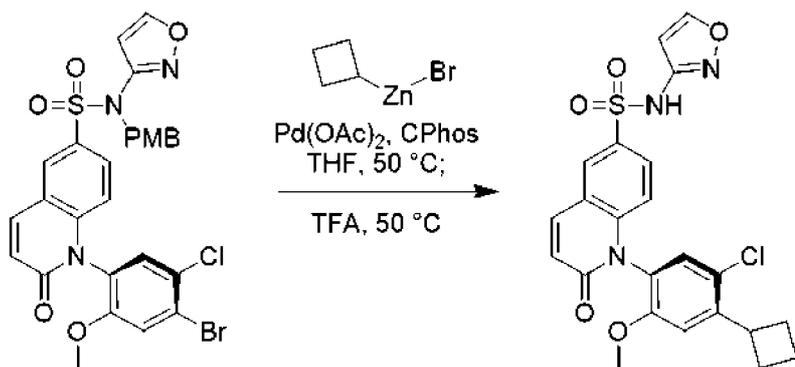
[00331] ПРИМЕР 20. ТРАНС-(P)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-1-(2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД



[00332] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом примера 15 с использованием (P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (350 мг, 0,573 ммоль). Образец очищали с использованием колонки Zorbax Eclipse Plus C18, 2,1 × 10 см. Подвижную фазу запускали в условиях градиентного элюирования; 46,4-66,4% ацетонитрил:вода с 0,1% муравьиной кислоты в качестве дополнительного элюента; расход: 40 мл/мин. Материал дополнительно очищали с использованием колонки Chiralcel OJ-H, 2 × 15 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 20% метанола; скорость потока: 80 мл/мин. Это обеспечивало получение

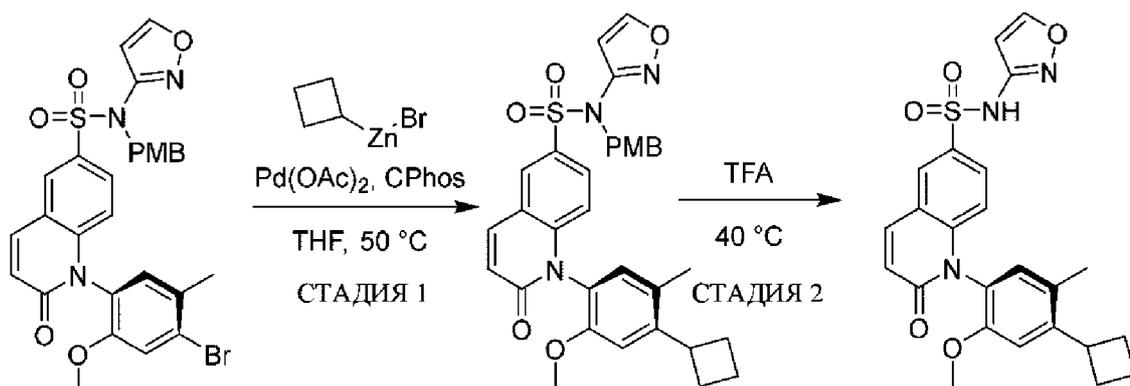
*транс*-(P)-N-(изоксазол-3-ил)-1-(2-метокси-5-метил-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (65,8 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,25 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,11 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 7,83-8,04 (m, 1 H), 7,76 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,72 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,86 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,76 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 6,60 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 3,94 (quin, J=8,8 Гц, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,89-3,07 (m, 1 H), 2,70 (ddd, J=12,8, 8,8, 4,0 Гц, 2 H), 2,46-2,60 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 534,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[00333] ПРИМЕР 21. (P)-1-(5-ХЛОР-4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД



[00334] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом из примера 14 с использованием (P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (150 мг, 0,238 ммоль). Образец очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием колонки XBridge Prep Shield RP18, 19 × 100 мм. Подвижную фазу запускали в условиях градиентного элюирования; 25-70% ацетонитрил:вода с 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 40 мл/мин. Это обеспечивало получение (P)-1-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (92 мг, выход 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,40 (br s, 1 H), 8,25 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 8,13 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 7,78 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,75 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,87 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,77 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 6,59 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 3,80-3,91 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,42-2,56 (m, 2 H), 2,16-2,27 (m, 2 H), 2,04-2,16 (m, 1 H), 1,84-1,96 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 486,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00335] ПРИМЕР 22. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00336] СТАДИЯ 1. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

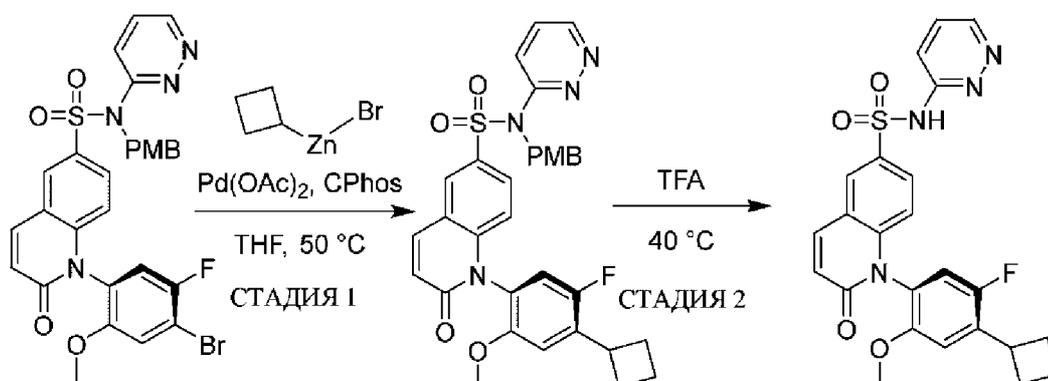
[00337] К раствору (P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (191 мг, 0,313 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметиламино-1,1'-бифенил (27,3 мг, 0,063 ммоль) и ацетат палладия(II) (14,05 мг, 0,063 ммоль). Реакционную смесь барботировали аргоном и затем добавляли бромид циклобутилцинка (0,5 М в THF, 1,9 мл,

0,94 ммоль). Реакцию перемешивали при 50°C. Через 2 ч добавляли дополнительные порции 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметиламино-1,1'-бифенила (27,3 мг, 0,063 ммоль), ацетата палладия(II) (14,1 мг, 0,063 ммоль) и бромида циклобутилцинка (0,5 М в THF, 1,9 мл, 0,94 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при 50°C реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и распределяли между водой и этилацетатом. Органический экстракт концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 40-100% EtOAc:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением (P)-1-(4-циклобутил-2-метокси-5-метилфенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (123 мг, 0,210 ммоль, выход 67%) в виде коричневого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 586,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00338] СТАДИЯ 2. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00339] (P)-1-(4-Циклобутил-2-метокси-5-метилфенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (123 мг, 0,210 ммоль) растворяли в TFA (2 мл) и перемешивали при 40°C. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование 20-80% [3:1 EtOAc/EtOH]:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением (P)-1-(4-циклобутил-2-метокси-5-метилфенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (73 мг, 0,157 ммоль, выход 75%) в виде светло-фиолетового твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,60 (br s, 1 H), 8,71 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,33 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,18 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,82 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,77 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,72 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 6,43 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 3,69-3,74 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,33-2,43 (m, 2 H), 2,26 (quin, J=9,6 Гц, 1 H), 2,11-2,19 (m, 4 H), 1,98-2,09 (m, 1 H), 1,79-1,90 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 465,8 (M+H)<sup>+</sup>.

[00340] ПРИМЕР 23. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00341] СТАДИЯ 1. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-

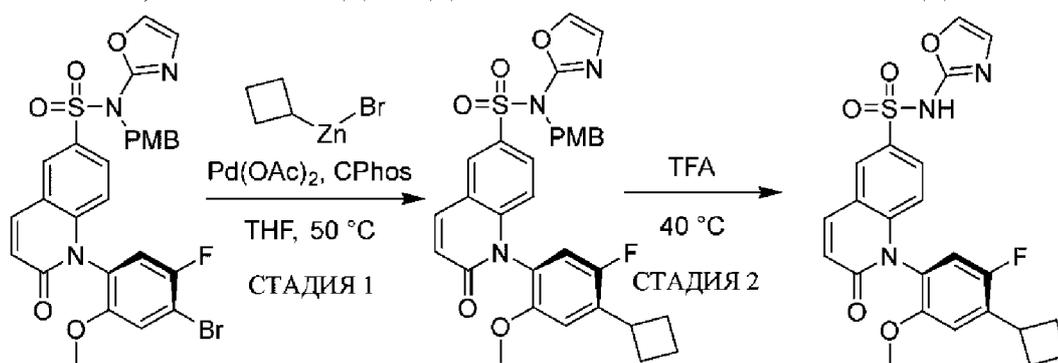
## СУЛЬФОНАМИД

[00342] К раствору (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (150 мг, 0,240 ммоль) в THF (0,8 мл) добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметиламино-1,1'-бифенил (20,9 мг, 0,048 ммоль) и ацетат палладия(II) (10,8 мг, 0,048 ммоль). Реакционную смесь барботировали аргоном и затем добавляли бромид циклобутилцинка (0,5 М в THF, 1,4 мл, 0,72 ммоль). Реакцию перемешивали при 50°C. Через 90 мин реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и распределяли между водой и этилацетатом. Органические слои концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование 40-100% EtOAc:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением (P)-1-(4-циклобутил-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (156 мг, 0,260 ммоль, выход > 99%) в виде коричневого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 601,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00343] СТАДИЯ 2. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00344] (P)-1-(4-циклобутил-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (156 мг, 0,260 ммоль) растворяли в TFA (3,0 мл) и перемешивали при 40°C. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (20-80% [3:1 EtOAc/EtOH]:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением 1-(4-циклобутил-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (86 мг, 0,179 ммоль, выход 69%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14,28-14,68 (m, 1 H), 8,23-8,39 (m, 2 H), 8,17 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,89-8,00 (m, 1 H), 7,79-7,86 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=9,5, 4,0 Гц, 1 H), 7,22 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 7,19 (d, J=6,7 Гц, 1 H), 6,75 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,70 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 3,78 (quin, J=8,9 Гц, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,32-2,38 (m, 3 H), 2,23-2,32 (m, 1 H), 2,02-2,14 (m, 1 H), 1,84-1,95 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 480,8 (M+H)<sup>+</sup>.

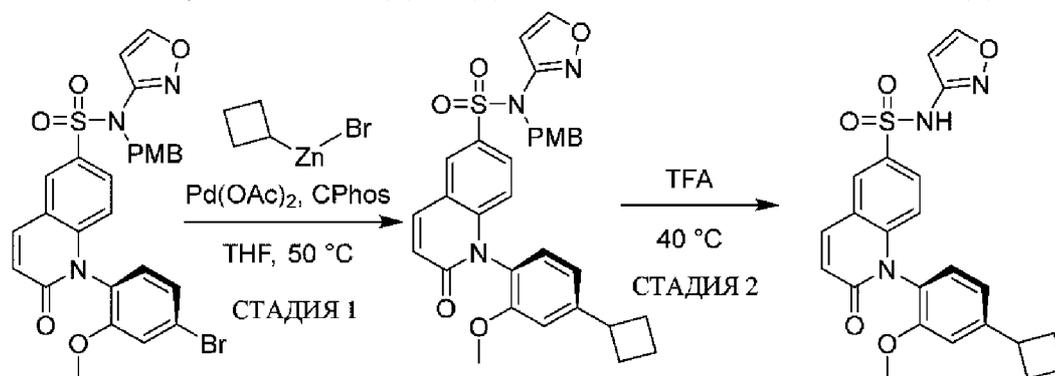
[00345] ПРИМЕР 24. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00346] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом и

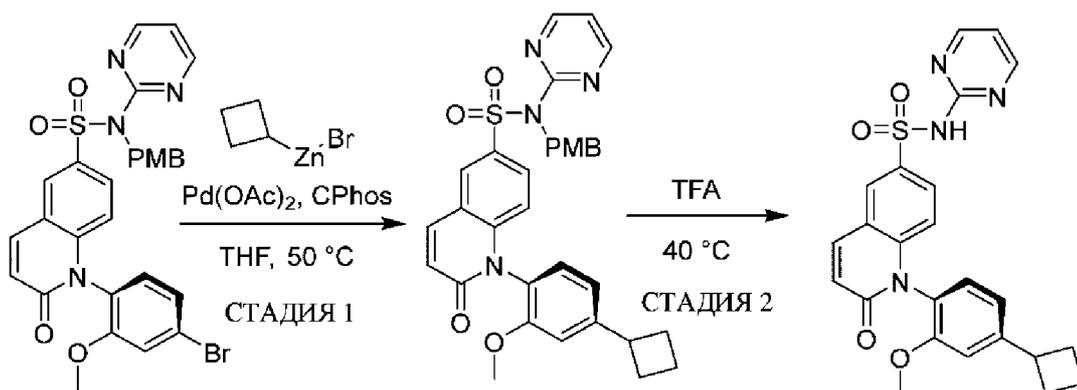
протоколом очистки примера 23 с использованием (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (180 мг, 0,293 ммоль). Это обеспечивало получение (P)-1-(4-циклобутил-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (54 мг, 0,115 ммоль, выход 39% за 2 стадии) в виде твердого вещества светло-фиолетового цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 9,65-10,09 (m, 1 H), 8,19 (d,  $J=2,1$  Гц, 1 H), 7,87 (dd,  $J=9,0, 2,2$  Гц, 1 H), 7,81 (d,  $J=9,6$  Гц, 1 H), 7,08 (d,  $J=1,8$  Гц, 1 H), 6,98 (d,  $J=6,2$  Гц, 1 H), 6,88 (d,  $J=9,3$  Гц, 1 H), 6,86 (d,  $J=1,8$  Гц, 1 H), 6,84 (d,  $J=9,6$  Гц, 1 H), 6,76 (d,  $J=9,1$  Гц, 1 H), 3,82 (quin,  $J=8,8$  Гц, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,39-2,49 (m, 2 H), 2,21-2,34 (m, 2 H), 2,08-2,18 (m, 1 H), 1,88-1,99 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 469,8 (M+H) $^+$ .

[00347] ПРИМЕР 25. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



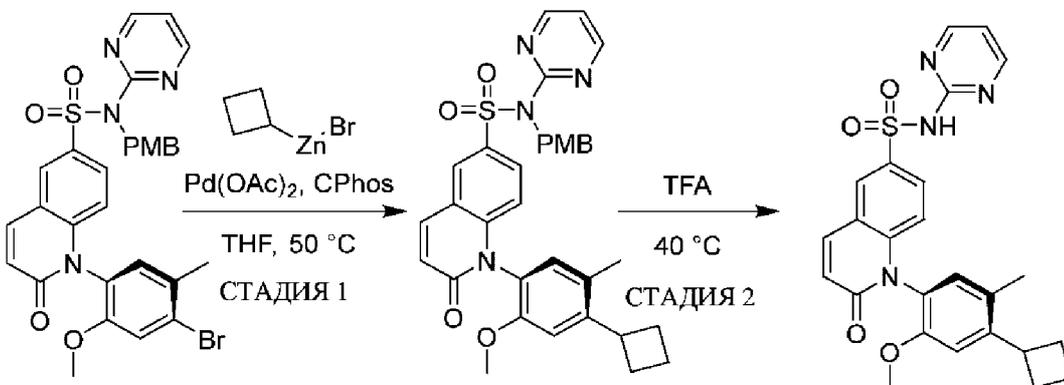
[00348] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом и протоколом очистки из примера 23 с использованием (P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (140 мг, 0,235 ммоль). Это обеспечивало получение (P)-1-(4-циклобутил-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (89 мг, 0,197 ммоль, выход 84% за 2 стадии) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,60 (s, 1 H), 8,72 (d,  $J=1,8$  Гц, 1 H), 8,34 (d,  $J=2,3$  Гц, 1 H), 8,19 (d,  $J=9,9$  Гц, 1 H), 7,83 (dd,  $J=9,0, 2,2$  Гц, 1 H), 7,18 (d,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 7,12 (d,  $J=1,6$  Гц, 1 H), 7,02 (dd,  $J=7,9, 1,7$  Гц, 1 H), 6,77 (d,  $J=9,6$  Гц, 1 H), 6,72 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 H), 6,44 (d,  $J=1,8$  Гц, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,58-3,67 (m, 1 H), 2,32-2,42 (m, 2 H), 2,16-2,27 (m, 2 H), 1,99-2,08 (m, 1 H), 1,82-1,92 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 452,0 (M+H) $^+$ .

[00349] ПРИМЕР 26. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00350] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом и протоколом очистки примера 23 с использованием (P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (140 мг, 0,230 ммоль). Это обеспечивало получение (P)-1-(4-циклобутил-2-метоксифенил)-2-оксо-N-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (50 мг, 0,108 ммоль, выход 47% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 8,57 (d,  $J=4,9$  Гц, 2 H), 8,42 (d,  $J=2,1$  Гц, 1 H), 8,02 (dd,  $J=9,1, 2,1$  Гц, 1 H), 7,84 (d,  $J=9,6$  Гц, 1 H), 7,07-7,10 (m, 1 H), 6,93-7,03 (m, 3 H), 6,87 (d,  $J=9,6$  Гц, 1 H), 6,78 (d,  $J=9,1$  Гц, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,65 (quin,  $J=9,0$  Гц, 1 H), 2,34-2,46 (m, 2 H), 2,18-2,31 (m, 2 H), 2,06-2,14 (m, 1 H), 1,85-1,96 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 463,0 (M+H) $^+$ .

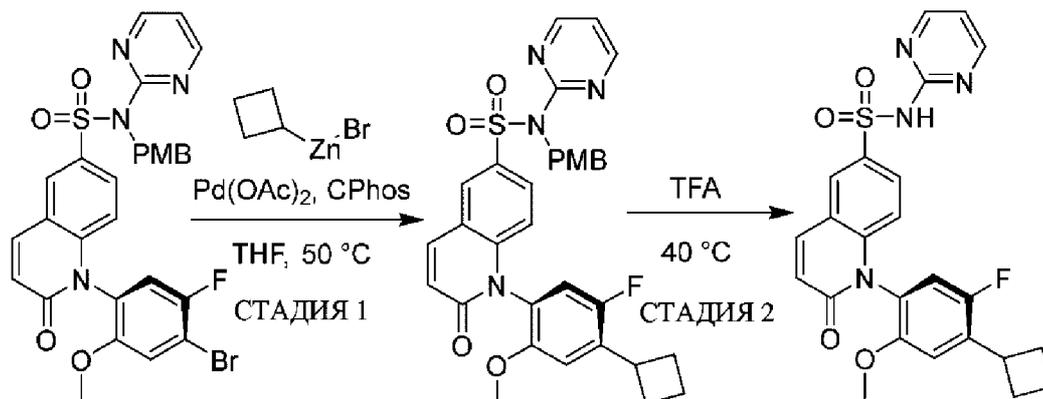
[00351] ПРИМЕР 27. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00352] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом и протоколом очистки из примера 22 с использованием (P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (130 мг, 0,209 ммоль). Это обеспечивало получение (P)-1-(4-циклобутил-2-метокси-5-метилфенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (60 мг, 0,126 ммоль, выход 60% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,43-12,18 (m, 1 H), 8,50 (d,  $J=4,9$  Гц, 2 H), 8,44 (d,  $J=2,1$  Гц, 1 H), 8,21 (d,  $J=9,6$  Гц, 1 H), 7,95 (dd,  $J=9,0, 2,2$  Гц, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,05 (br t,  $J=4,8$  Гц, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,75 (d,  $J=9,9$  Гц, 1 H), 6,69 (d,  $J=9,1$  Гц, 1 H), 3,68-3,75 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,32-2,44 (m, 2 H), 2,26 (quin,  $J=9,7$  Гц, 1 H), 2,11-2,20 (m, 4 H), 1,99-2,07 (m, 1 H), 1,80-1,90 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион)

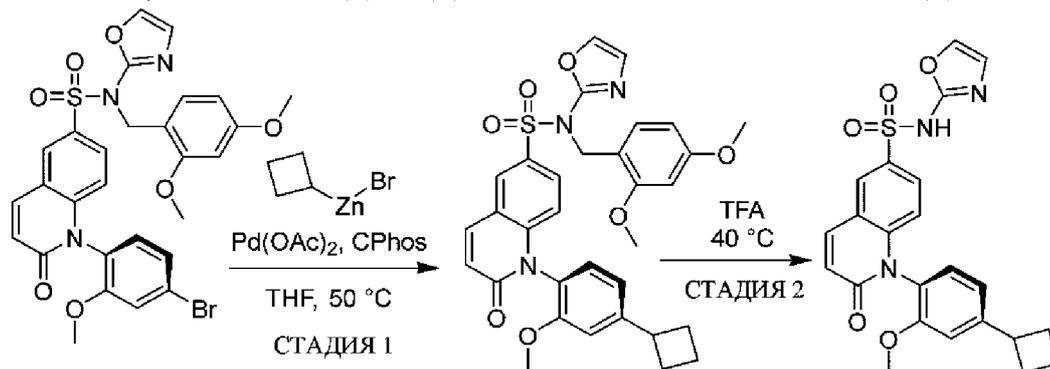
477,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00353] ПРИМЕР 28. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00354] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом и протоколом очистки примера 23 с использованием (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксibenзил)-2-оксо-N-(пириимдин-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (120 мг, 0,192 ммоль). Это обеспечивало получение (P)-1-(4-циклобутил-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-N-(пириимдин-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (20 мг, 0,042 ммоль, выход 22%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,59 (d, J=4,9 Гц, 2 H), 8,43 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,06 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,84 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,96-7,02 (m, 2 H), 6,87 (d, J=3,6 Гц, 1 H), 6,85 (d, J=4,4 Гц, 1 H), 6,78 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 3,82 (quin, J=9,1 Гц, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,37-2,48 (m, 2 H), 2,23-2,35 (m, 2 H), 2,07-2,18 (m, 1 H), 1,88-2,00 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 481,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00355] ПРИМЕР 29. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00356] СТАДИЯ 1. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

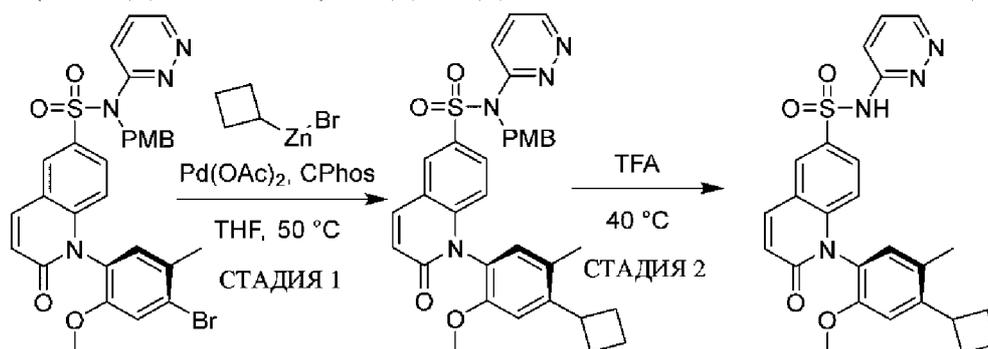
[00357] К раствору (P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(2,4-диметоксibenзил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (200 мг, 0,319 ммоль) в THF (1,2 мл) добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметиламино-1,1'-бифенил (41,8 мг, 0,096 ммоль) и ацетат палладия(II) (21,50 мг, 0,096 ммоль). Реакционную смесь

барботировали аргоном и затем добавляли бромид циклобутилцинка (0,5 М в THF, 2,55 мл, 1,28 ммоль). Реакцию перемешивали при 50°C. Через 3 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование 40-100% этилацетат:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением (P)-1-(4-циклобутил-2-метоксифенил)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (73 мг, 0,12 ммоль, выход 38%) в виде желтого масла. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 602,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00358] СТАДИЯ 2. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00359] (P)-1-(4-Циклобутил-2-метоксифенил)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (73 мг, 0,12 ммоль) растворяли в TFA (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование 20-80% [3:1 EtOAc/EtOH]:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением (P)-1-(4-циклобутил-2-метоксифенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (46 мг, 0,10 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,12 (br s, 1 H), 8,29 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,15 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,83 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 7,26 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 7,17 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,12 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 7,02 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 6,74 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,64 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,58-3,67 (m, 1 H), 2,31-2,39 (m, 2 H), 2,17-2,28 (m, 2 H), 1,96-2,10 (m, 1 H), 1,82-1,92 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 451,8 (M+H)<sup>+</sup>.

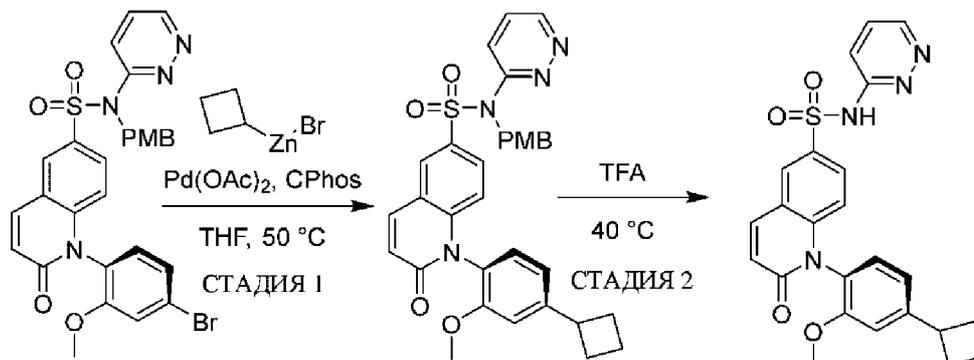
[00360] ПРИМЕР 30. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00361] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом и протоколом очистки примера 23 с использованием (P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (367 мг, 0,591 ммоль). Это обеспечивало получение (P)-1-(4-циклобутил-2-метокси-5-метилфенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (144 мг, 0,302 ммоль, выход 51% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР

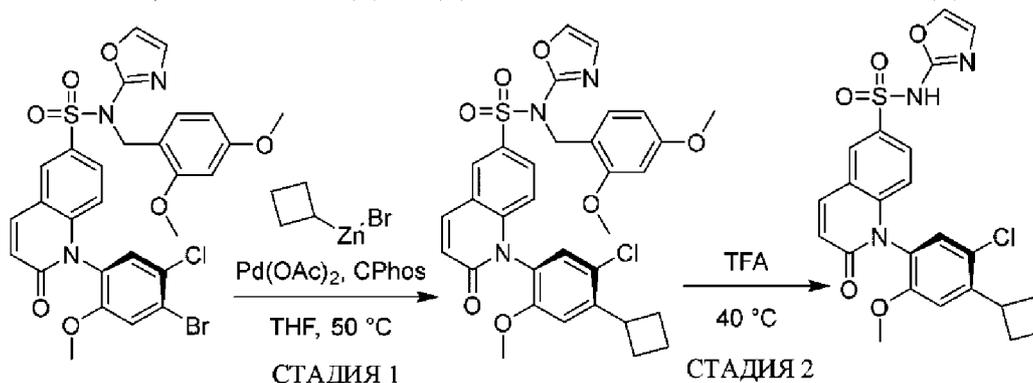
(400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 14,35-14,59 (m, 1 H), 8,23-8,34 (m, 2 H), 8,16 (d,  $J=9,5$  Гц, 1 H), 7,88-7,98 (m, 1 H), 7,82 (br d,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 7,59-7,73 (m, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,74 (d,  $J=9,5$  Гц, 1 H), 6,65 (d,  $J=8,9$  Гц, 1 H), 3,63-3,76 (m, 4 H), 2,31-2,44 (m, 2 H), 2,21-2,30 (m, 1 H), 2,13-2,20 (m, 4 H), 2,00-2,09 (m, 1 H), 1,81-1,92 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 477,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00362] ПРИМЕР 31. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



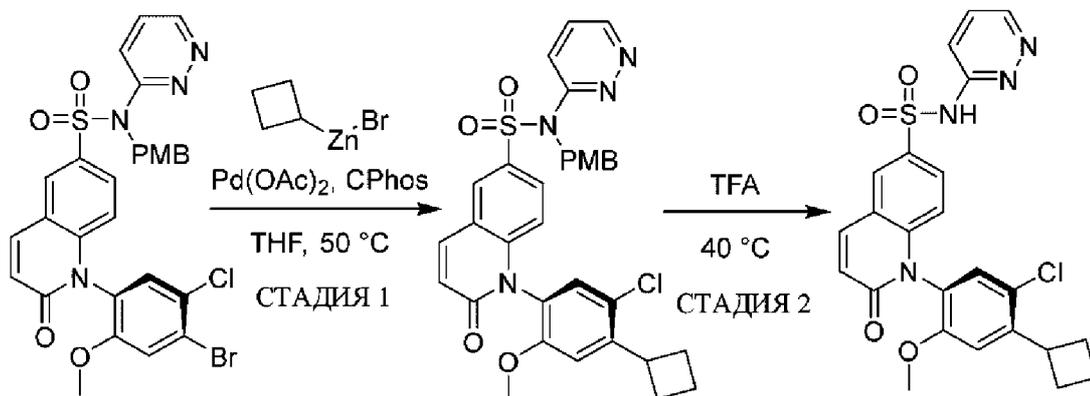
[00363] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом из примера 23 с использованием (P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (300 мг, 0,494 ммоль). Образец очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием колонки XBridge Prep Shield RP18, 19 × 100 мм. Подвижную фазу запускали в условиях градиентного элюирования; 15-70% ацетонитрил:вода с 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 40 мл/мин. Это обеспечивало получение (P)-1-(4-циклобутил-2-метоксифенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (130 мг, 0,281 ммоль, выход 57% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 14,39 (br s, 1 H), 8,31 (d,  $J=2,1$  Гц, 2 H), 8,16 (d,  $J=9,6$  Гц, 1 H), 7,85-7,93 (m, 1 H), 7,82 (dd,  $J=9,0, 2,2$  Гц, 1 H), 7,66 (dd,  $J=9,6, 4,2$  Гц, 1 H), 7,16 (d,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 7,11 (d,  $J=1,6$  Гц, 1 H), 7,02 (dd,  $J=8,0, 1,3$  Гц, 1 H), 6,74 (d,  $J=9,6$  Гц, 1 H), 6,64 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,59-3,66 (m, 1 H), 2,30-2,41 (m, 2 H), 2,16-2,29 (m, 2 H), 1,96-2,10 (m, 1 H), 1,81-1,93 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 463,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00364] ПРИМЕР 32. (P)-1-(5-ХЛОР-4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00365] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом из примера 23 с использованием (P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (347 мг, 0,525 ммоль). Образец очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием колонки XBridge Prep Shield RP18, 19 × 100 мм. Подвижную фазу запускали в условиях градиентного элюирования; 15-60% ацетонитрил:вода с 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 40 мл/мин. Материал дополнительно очищали с использованием колонки Welk-O, 2 × 15 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 60% изопропанола; скорость потока: 70 мл/мин. Это обеспечивало получение (P)-1-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (74 мг, 0,15 ммоль, выход 29% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,15 (br s, 1 H), 8,30 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,16 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,84 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,59 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,23-7,30 (m, 2 H), 6,75 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,69 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 3,82 (quin, J=8,8 Гц, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,39-2,44 (m, 2 H), 2,29-2,35 (m, 1 H), 2,23 (quin, J=9,5 Гц, 1 H), 2,00-2,12 (m, 1 H), 1,81-1,92 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 486,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00366] ПРИМЕР 33. (P)-1-(5-ХЛОР-4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00367] СТАДИЯ 1. (P)-1-(5-ХЛОРО-4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

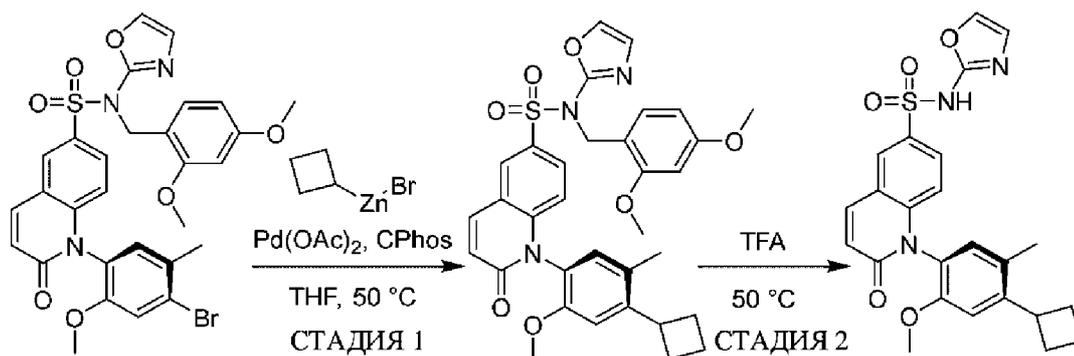
[00368] В скintилляционный флакон объемом 20 мл добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметиламино-1,1'-бифенил (20,4 мг, 0,047 ммоль), ацетат палладия(II) (5,3 мг, 0,023 ммоль) и (P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (300 мг, 0,467 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом и затем добавляли бромид циклобутилцинка (0,5 М в THF, 1,87 мл, 0,935 ммоль). После перемешивания при 50 °C в течение 1 ч добавляли дополнительную порцию бромида циклобутилцинка (0,5 М в THF, 1,87 мл, 0,935 ммоль). После перемешивания в течение еще 2 ч при 50 °C реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой концентрировали. Исходные продукты

очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование 0-60% [3:1 EtOAc/EtOH]:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением (P)-1-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (216 мг, 0,350 ммоль, выход 75%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 616,8 (M+H)<sup>+</sup>.

[00369] СТАДИЯ 2. (P)-1-(5-ХЛОР-4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00370] (P)-1-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (216 мг, 0,350 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (2,6 мл) и реакционную смесь нагревали до 40°C. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием колонки XBridge Prep Shield RP18, 19 × 100 мм. Подвижную фазу запускали в условиях градиентного элюирования; 15-70% ацетонитрил:вода с 0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 40 мл/мин. Это обеспечивало получение (P)-1-(5-хлор-4-циклобутил-2-метоксифенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (83 мг, 0,167 ммоль, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14,46 (br s, 1 H), 8,33 (d, J=2,1 Гц, 2 H), 8,17 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,88 (br d, J=3,9 Гц, 1 H), 7,83 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,67 (dd, J=9,6, 4,2 Гц, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,75 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,69 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 3,82 (quin, J=8,8 Гц, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,35-2,47 (m, 2 H), 2,28-2,34 (m, 1 H), 2,22 (quin, J=9,9 Гц, 1 H), 1,97-2,11 (m, 1 H), 1,80-1,91 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 497,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00371] ПРИМЕР 34. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-N-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00372] СТАДИЯ 1. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-N-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

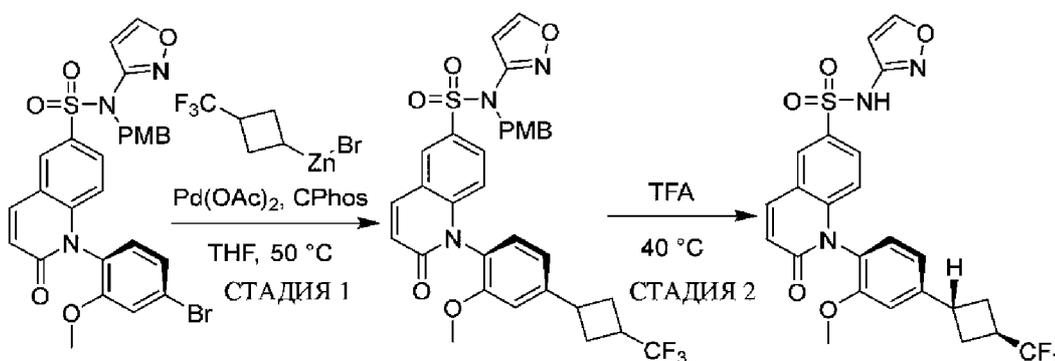
[00373] В скintилляционную флакон объемом 20 мл добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметиламино-1,1'-бифенил (26 мг, 0,060 ммоль), ацетат палладия(II) (6,7 мг, 0,030 ммоль) и (P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфаниламид (384 мг, 0,600 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом и затем добавляли бромид

циклобутилцинка (0,5 М в тетрагидрофуране, 3,60 мл, 1,80 ммоль). Реакционные смеси перемешивали при 50°C. Через 1 ч реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование 0-30% [3:1 EtOAc/EtOH]:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением (P)-1-(4-циклобутил-2-метокси-5-метилфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (255 мг, 0,414 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 616,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[00374] СТАДИЯ 2. (P)-1-(4-ЦИКЛОБУТИЛ-2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛФЕНИЛ)-N-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00375] (P)-1-(4-Циклобутил-2-метокси-5-метилфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (255 мг, 0,414 ммоль) помещали в TFA (3 мл) и нагревали до 50°C. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием колонки Toqus 2-PLC, 3 × 15 см. Подвижную фазу запускали в условиях градиентного элюирования; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 10-40% метанола; скорость потока: 100 мл/мин. Это обеспечивало получение (P)-1-(4-циклобутил-2-метокси-5-метилфенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (71 мг, 0,15 ммоль, выход 25% за 2 стадии). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,12 (br s, 1 H), 8,29 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,15 (d, J=9,4 Гц, 1 H), 7,83 (dd, J=8,9, 2,0 Гц, 1 H), 7,59 (d, J=1,5 Гц, 1 H), 7,26 (d, J=1,5 Гц, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,74 (d, J=9,4 Гц, 1 H), 6,65 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 3,63-3,75 (m, 4 H), 2,33-2,44 (m, 2 H), 2,27 (quin, J=9,7 Гц, 1 H), 2,12-2,21 (m, 4 H), 1,97-2,10 (m, 1 H), 1,80-1,92 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 466,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00376] ПРИМЕР 35. ТРАНС-(P)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-1-(2-МЕТОКСИ-4-((ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



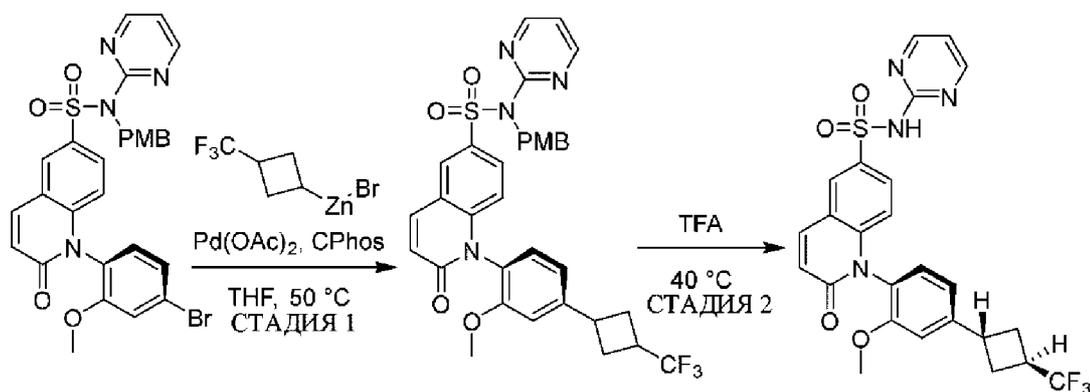
[00377] СТАДИЯ 1. (P)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-1-(2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00378] (P)-1-(4-Бром-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,47 г, 0,788 ммоль), ацетат палладия(II) (0,023 г, 0,10 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметиламино-1,1'-бифенил (0,076 г, 0,173 ммоль) помещали во флакон и полученную смесь барботировали азотом перед добавлением тетрагидрофурана (3,1 мл). Затем по каплям добавляли бромид (3-(трифторметил)циклобутил)цинка(II) (0,125 М в THF, 9,46 мл, 1,182 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение 1,25 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь гасили 5 М водным раствором хлорида аммония и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование 0-50% [3:1 EtOAc/EtOH]:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением (P)-N-(изоксазол-3-ил)-1-(2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (0,489 г, 0,764 ммоль, выход 97%). Масса/заряд (ESI, положительный ион) 640,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[00379] СТАДИЯ 2. *ТРАНС*-(P)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-1-(2-МЕТОКСИ-4-((ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

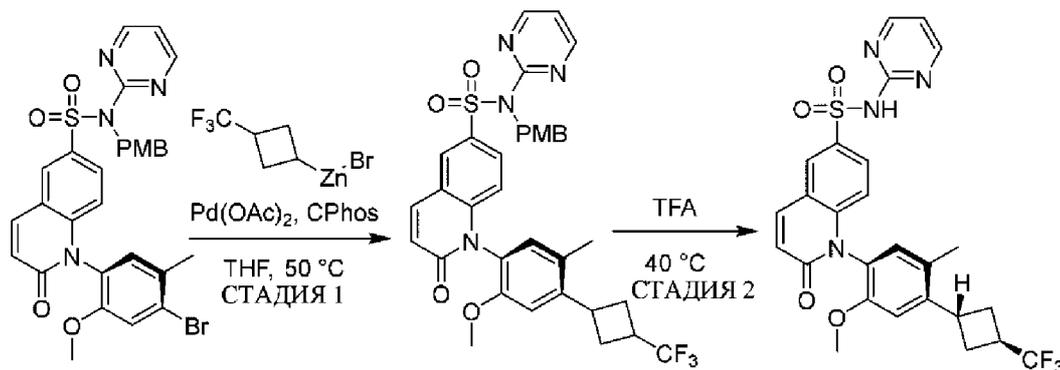
[00380] (P)-N-(изоксазол-3-ил)-1-(2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,489 г, 0,764 ммоль) растворяли в TFA (1,3 мл) и перемешивали при 40°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды летучие вещества удаляли в вакууме и остаток очищали с использованием колонки ChromegaChiral CC4, 2 × 25 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 40% метанола; скорость потока: 80 мл/мин. Это обеспечивало получение *транс*-(P)-N-(изоксазол-3-ил)-1-(2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (296 мг, 0,570 ммоль, выход 72% за 2 стадии). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,60 (s, 1 H), 8,71 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 8,34 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,19 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,83 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 7,11 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1 H), 6,78 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,71 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 6,43 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 3,80 (quin, J=8,6 Гц, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,22-3,28 (m, 1 H), 2,54-2,61 (m, 4 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 520,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00381] ПРИМЕР 36. *ТРАНС*-(P)-1-(2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00382] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом из примера 23 посредством использования (P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (479 мг, 0,788 ммоль) вместо (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида. Образец очищали с использованием колонки Chiralpak IC, 2 × 15 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 60% [1:1 метанол:дихлорметан]; скорость потока: 80 мл/мин. Это обеспечивало получение *транс*-(P)-1-(2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (204 мг, 0,384 ммоль, выход 49% за 2 стадии). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,57-12,03 (m, 1 H), 8,50 (br d, J=4,9 Гц, 2 H), 8,45 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,22 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,82-8,03 (m, 1 H), 7,18-7,25 (m, 2 H), 7,11 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 7,05 (br s, 1 H), 6,76 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,69 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 3,80 (quin, J=9,0 Гц, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,21-3,28 (m, 1 H), 2,53-2,63 (m, 4 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 531,0 (M+H)<sup>+</sup>.

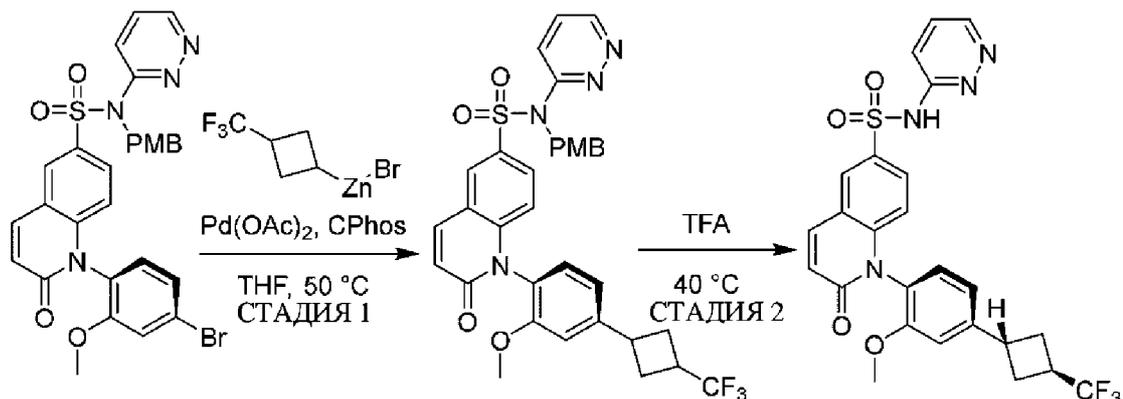
[00383] ПРИМЕР 37. *ТРАНС*-(P)-1-(2-МЕТОКСИ-5-МЕТИЛ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00384] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом из примера 35 посредством использования (P)-1-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (470 мг, 0,756 ммоль) вместо (P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида. Образец очищали с

использованием двух последовательных колонок Chiralpak OJ-H, 3 × 15 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 20% метанола; скорость потока: 80 мл/мин. Образец дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением *транс*-(P)-1-(2-метокси-5-метил-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (103 мг, 0,189 ммоль, выход 25% за 2 стадии) в виде светло-розового твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14,17-14,75 (m, 1 H), 8,25-8,35 (m, 2 H), 8,16 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 7,86-7,99 (m, 1 H), 7,83 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1 H), 7,67 (br dd, J=8,6, 3,9 Гц, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,74 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,65 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 3,88 (quin, J=8,9 Гц, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 2,54-2,66 (m, 4 H), 2,16 (s, 3 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 545,0 (M+H)<sup>+</sup>.

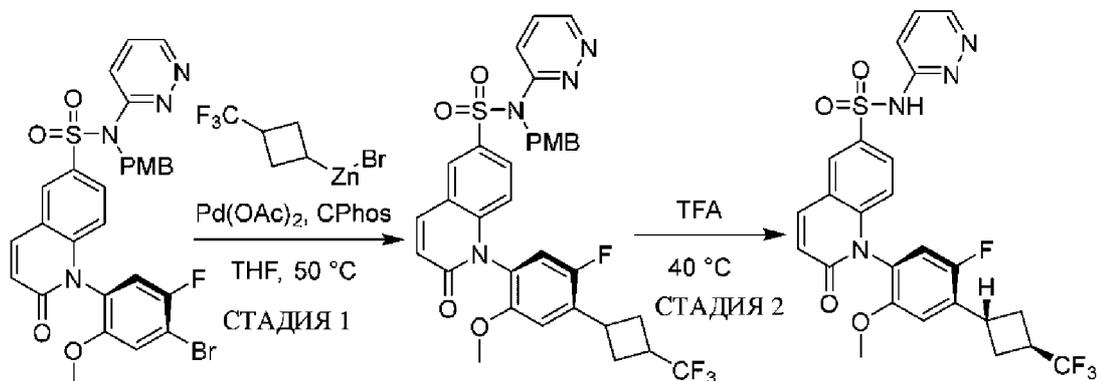
[00385] ПРИМЕР 38. ТРАНС-(P)-1-(2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00386] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом из примера 35 посредством использования (P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (459 мг, 0,756 ммоль) вместо (P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида. Образец очищали с использованием колонки Chiralpak AS-H, 2 × 25 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 35% метанола; скорость потока: 50 мл/мин. Образец дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением *транс*-(P)-1-(2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (247 мг, 466 ммоль, выход 62% за 2 стадии) в виде светло-розового твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14,26-14,69 (m, 1 H), 8,23-8,35 (m, 2 H), 8,16 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,89-7,98 (m, 1 H), 7,82 (br d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,68 (br dd, J=9,7, 4,0 Гц, 1 H), 7,18-7,25 (m, 2 H), 7,11 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 6,75 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,65 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 3,80 (quin, J=8,8 Гц, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,24-3,28 (m, 1 H), 2,54-2,62 (m, 4 H).

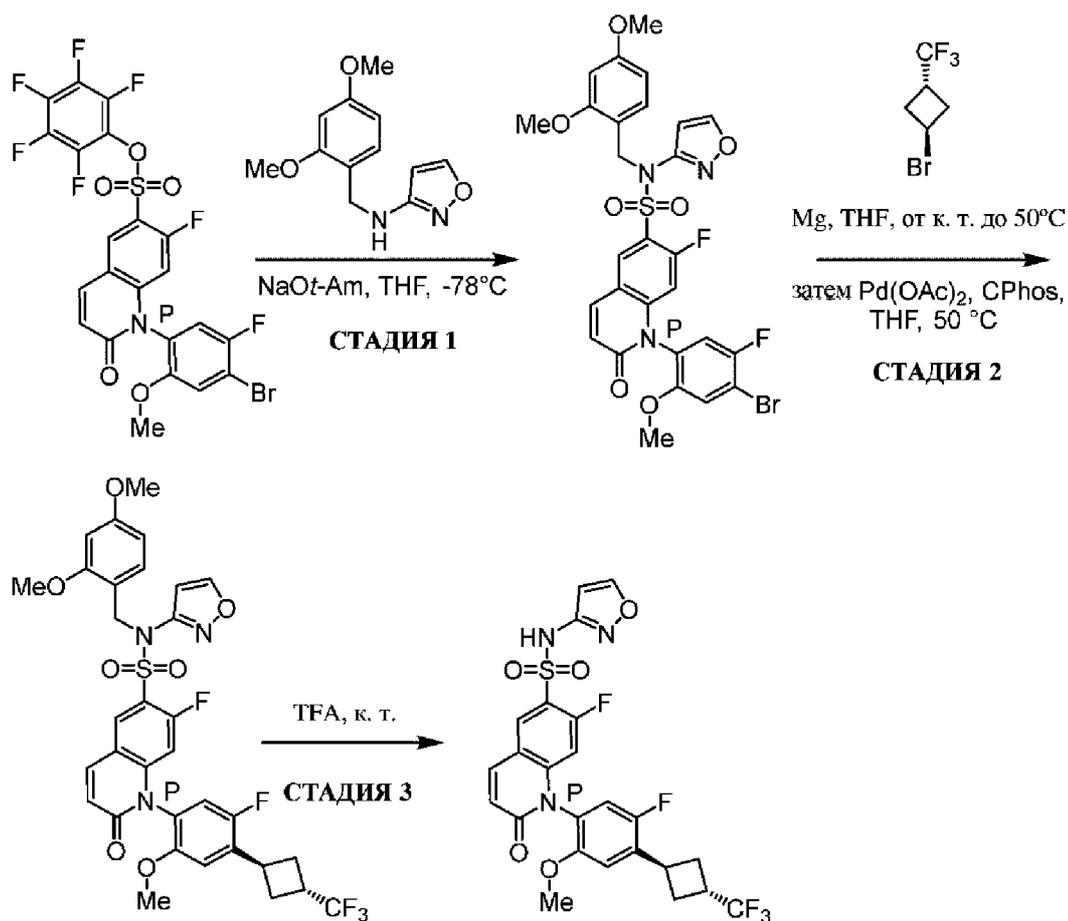
масса/заряд (ESI, положительный ион) 531,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00387] ПРИМЕР 39. *ТРАНС*-(P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-((1R,3R)-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00388] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом из примера 35 посредством использования (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (382 мг, 0,756 ммоль) вместо (P)-1-(4-бром-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида. Образец очищали с использованием двух последовательных колонок Chiralcel, 3 × 15 см. Подвижную фазу запускали в изократических условиях; сверхкритический CO<sub>2</sub> с 20% метанола; скорость потока: 80 мл/мин. Образец дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование 0-100% EtOAc:гептан с 10% дихлорметаном в качестве дополнительного элюента) с получением *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (59,5 мг, 0,108 ммоль, выход 14% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14,23-14,74 (m, 1 H), 8,24-8,37 (m, 2 H), 8,18 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,88-7,98 (m, 1 H), 7,80-7,86 (m, 1 H), 7,68 (br dd, J=9,5, 3,8 Гц, 1 H), 7,32 (d, J=7,0 Гц, 1 H), 7,29 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 6,75 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,70 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 3,95 (quin, J=9,0 Гц, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,24-3,28 (m, 1 H), 2,56-2,70 (m, 4 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 549,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00389] ПРИМЕР 40. (P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-((1R,3R)-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00390] СТАДИЯ 1. (P)-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИПЕНИЛ)-N-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)-7-ФТОР-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00391] В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (5,0 г, 8,17 ммоль) и N-(2,4-диметоксифенил)изоксазол-3-амин (2,37 г, 10,1 ммоль). Колбу продували азотом в течение 5 минут перед введением тетрагидрофурана (20 мл). Полученную смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  на бане с сухим льдом и ацетоном и по каплям добавляли трет-пентоксид натрия (30% раствор в THF, 5,0 мл, 12,5 ммоль). Затем реакцию перемешивали в течение 15 мин. Вводили водный раствор хлорида аммония (5 М), обеспечивали нагревание полученной смеси до температуры окружающей среды и затем ее экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (BIOTAGE®, 100-г картридж с диоксидом кремния, элюент: 0-80% этилацетата в гептане с добавкой 10% дихлорметана) с получением (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(2,4-диметоксифенил)-7-фтор-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (1,92 г, 2,90 ммоль, выход 35,5%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI) 662,0 и 664,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00392] СТАДИЯ 2. (P)-N-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)-7-ФТОР-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-((1R,3R)-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-

## 3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

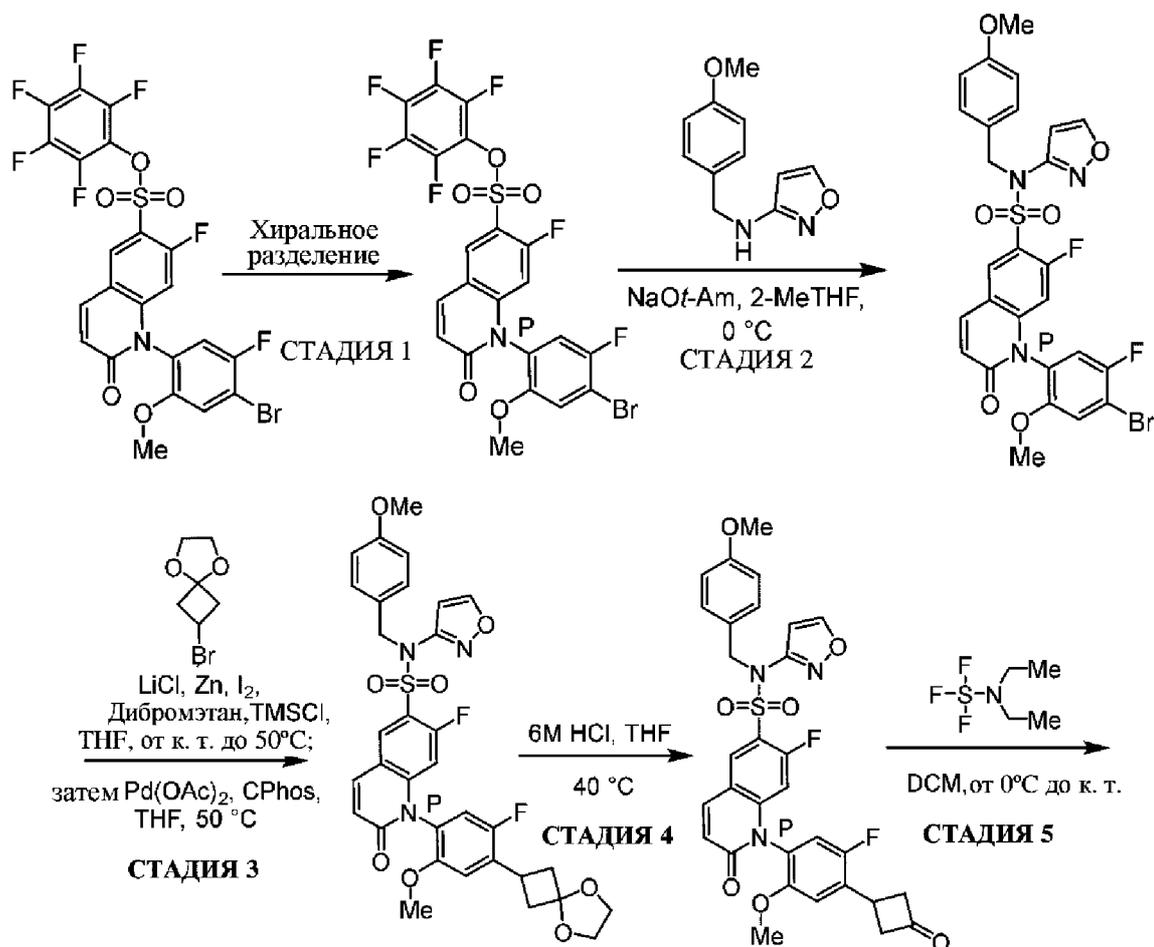
[00393] В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, загружали магниевую стружку (796 мг, 32,8 ммоль) и продували азотом в течение 15 минут. Добавляли йод (151 мг, 0,596 ммоль) и колбу нагревали с помощью тепловой пушки до видимой возгонки йода. После охлаждения до температуры окружающей среды применяли небольшой вакуум для удаления избытка йода. Вводили тетрагидрофуран (12,5 мл). Затем к перемешиваемой реакционной смеси с помощью шприца медленно добавляли транс-1-бром-3-(трифторметил)циклобутан (5,00 г, 24,6 ммоль, Enamine, LLC), что приводило к небольшому экзотермическому эффекту и потере йодной окраски. Реакционный сосуд погружали в баню со льдом/водой по мере необходимости для предотвращения чрезмерного экзотермического эффекта. После перемешивания в течение 1 ч добавляли тетрагидрофуран (12,5 мл). Еще через 1 ч добавляли раствор хлорида цинка (1,9 М в 2-метилтетрагидрофуране, 14,0 мл, 26,6 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation), что приводило к образованию белого осадка. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и использовали без дальнейшей обработки. Раствор цинкорганического соединения титровали йодом, чтобы получить расчетную концентрацию 0,33 М. В отдельную круглодонную колбу объемом 100 мл загружали 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметиламино-1,1'-бифенил (0,501 г, 1,15 ммоль), (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(2,4-диметоксибензил)-7-фтор-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (1,90 г, 2,87 ммоль), ацетат палладия(II) (129 мг, 0,57 ммоль) и тетрагидрофуран (14,0 мл). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси с помощью шприца по каплям добавляли порцию раствора бромида (3-(трифторметил)циклобутил)цинка(II), полученного выше (10 мл, 3,30 ммоль). После добавления полученную смесь нагревали до 50°C. Через 1,5 ч добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (BIOTAGE®, 100-г картридж с диоксидом кремния, элюент: 0-50% этилацетат в гептане с добавкой 10% DCM) с получением (P)-N-(2,4-диметоксибензил)-7-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (2,0 г, 2,83 ммоль, выход 99%). Масса/заряд (ESI) 705,8 (M+H)<sup>+</sup>.

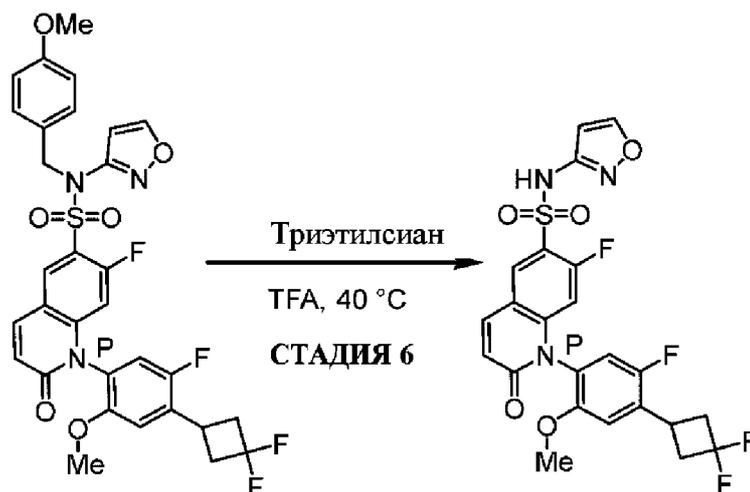
[00394] СТАДИЯ 3. (P)-7-ФТОР-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-((1R,3R)-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00395] В круглодонную колбу объемом 50 мл загружали (P)-N-(2,4-диметоксибензил)-7-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (2,0 г, 2,83 ммоль), дихлорметан (12 мл) и трифторуксусную кислоту (2,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов,

после чего растворитель удаляли в токе азота. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (BIOTAGE®, 25-г картридж с диоксидом кремния, элюент: 0-70% этилацетата в гептане с добавкой 10% DCM). Фракции, содержащие необходимый продукт объединяли, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток (1,5 г) дополнительно очищали посредством SFC с применением колонки Chiralpak AD-H (3×25 см, 5 микрон) с подвижной фазой в виде 20% этанола с использованием скорости потока 160 мл/мин с получением (P)-7-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (844 мг, 1,52 ммоль, выход 54%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,97 (br s, 1 H), 8,72 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,46 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 8,22 (d, J=9,7 Гц, 1 H), 7,23-7,40 (m, 2 H), 6,75 (d, J=9,7 Гц, 1 H), 6,53 (d, J=11,9 Гц, 1 H), 6,39 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 3,86-4,02 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,17-3,30 (m, 1 H), 2,53-2,75 (m, 4 H). масса/заряд (ESI) 556,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00396] ПРИМЕР 41. (P)-1-(4-(3,3-ДИФТОРЦИКЛОБУТИЛ)-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-7-ФТОР-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД





[00397] **СТАДИЯ 1.** (P)-ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-7-ФТОР-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ И (M)-ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-7-ФТОР-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ

[00398] рац-Перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (см. промежуточное соединение АВ) (257 г, 420 ммоль) очищали посредством SFC с помощью колонки Regis Whelk-O s, s, 5 × 15 см, 5 мкм; подвижная фаза, представляющая собой 40% изопропанол/дихлорметан (смесь 1:1), с использованием скорости потока 350 мл/мин с получением (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната в виде первого пика элюирования (123 г, 201 ммоль) и (M)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната в виде второго пика элюирования (137 г, 224 ммоль).

[00399] **СТАДИЯ 2.** (P)-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-7-ФТОР-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00400] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную термопарой, мешалкой с верхним приводом, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, загружали (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (175 г, 286 ммоль), N-(4-метоксибензил)изоксазол-3-амин (64,2 г, 314 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуран (953 мл). Затем реакционный сосуд продували азотом. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. В капельную воронку загружали 30% раствор трет-пентоксида натрия в THF (149 мл, 372 ммоль) и добавляли по каплям к перемешиваемой реакционной смеси в течение 15 мин. Через 10 мин водный раствор HCl (2 н., 200 мл) добавляли к реакционной смеси при 0°C. Обеспечивали нагревание полученной смеси до комнатной температуры и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

посредством SFC с помощью колонки Regis Welk-O s, s 5 × 15 см, 5 мкм; подвижная фаза, представляющая собой 40% метанол/дихлорметан (смесь 1:1), с использованием скорости потока 350 мл/мин с получением (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (148 г, 234 ммоль, выход 82%). Масса/заряд (ESI) 632,0/634,0 (M+H)+.

[00401] СТАДИЯ 3. (P)-7-ФТОР-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(5,8-ДИОКСАСПИРО[3.4]ОКТАН-2-ИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00402] В высушенную в печи трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл загружали цинковую пыль (10,3 г, 158 ммоль) и раствор хлорида лития в THF (0,5 М, 45,0 мл, Sigma Aldrich). Смесь перемешивали при 50°C в потоке азота до тех пор, пока реакционный объем не был сокращен до половины. Вносили 1,2-дибромэтан (0,74 г, 0,34 мл, 3,95 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C. Как только внутренняя температура достигала 50°C, реакционную смесь выдерживали при этой температуре в течение 20 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли хлортриметилсилан (0,43 г, 0,50 мл, 3,95 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C и выдерживали в течение 20 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли раствор йода (0,40 г, 1,58 ммоль) в THF (1,0 мл) и реакционную смесь нагревали до 50°C и выдерживали в течение 20 мин. Добавляли 2-бром-5,8-диоксаспиро[3.4]октан (15,3 г, 15,3 мл, 79,0 ммоль, Enamine, LLC) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 48 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обеспечивали осаждение остаточной цинковой пыли, затем надосадочный раствор удаляли с помощью шприца и применяли без дополнительной очистки. В отдельную высушенную в печи круглодонную колбу объемом 100 мл загружали ацетат палладия(II) (0,36 г, 1,58 ммоль), SPhos (1,38 г, 3,16 ммоль) и THF (10 мл). Затем вносили раствор (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (10,0 г, 15,8 ммоль) в THF (10 мл) и полученную смесь продували азотом в течение 10 мин. Затем ранее полученный раствор цинкорганического комплексного соединения добавляли к реакционной смеси с помощью шприца и полученную смесь перемешивали при 50°C. Через 2 ч метанол (5 мл) и силикагель (приблизительно 25 г) добавляли к реакционной смеси и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Адсорбированный диоксидом кремния материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ISCO CombiFlash, 330-г картридж с диоксидом кремния, элюент: градиент 0-70% этилацетат/этанол (смесь 3:1) в смеси гептан/ДСМ (смесь 9:1)) с получением (P)-7-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(5,8-диоксаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (9,56 г, 14,4 ммоль, выход 91%). Масса/заряд (ESI) 666,2 (M+H)+.

[00403] СТАДИЯ 4. (P)-7-ФТОР-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-ОКСОЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-

## ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00404] В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали (P)-7-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(5,8-диоксаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (9,56 г, 14,4 ммоль) и THF (20 мл). Вносили водный раствор HCl (6 M, 10 мл) и полученную реакционную смесь нагревали до 40°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем вносили насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и DCM (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ISCO CombiFlash, 330-г картридж с диоксидом кремния, элюент: градиент 0-70% этилацетат/этанол (смесь 3:1) в смеси гептан/DCM (смесь 9:1)) с получением (P)-7-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-оксоциклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (8,56 г, 13,8 ммоль, выход 87%). Масса/заряд (ESI) 622,0 (M+H)+.

[00405] СТАДИЯ 5. (P)-1-(4-(3,3-ДИФТОРЦИКЛОБУТИЛ)-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-7-ФТОР-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

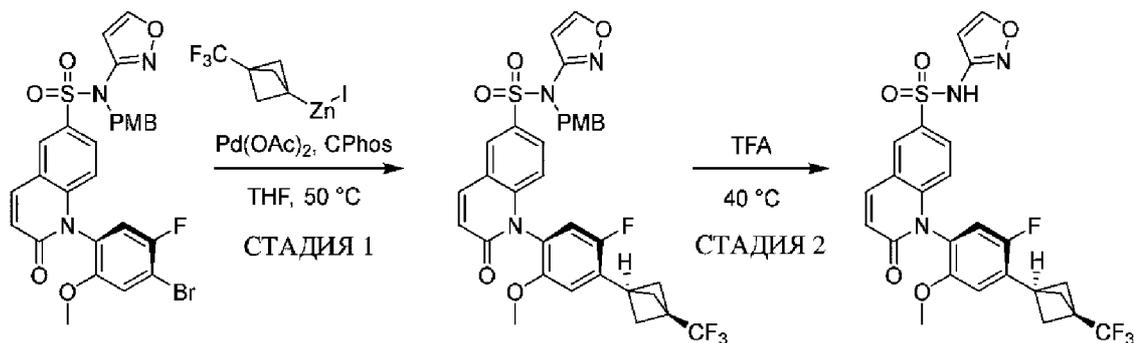
[00406] В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали (P)-7-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-оксоциклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (5,00 г, 8,04 ммоль) и DCM (40,2 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C на бане со смесью льда и воды, затем медленно с помощью шприца добавляли DAST (25,9 г, 21,3 мл, 161 ммоль). Баню со смесью льда и воды удаляли и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Через 2 ч реакционную смесь осторожно переносили в смесь насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и льда (приблизительно 300 мл, 1:1). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ISCO CombiFlash, 100-г картридж с диоксидом кремния, элюент: градиент 0-70% этилацетат/этанол (смесь 3:1) в смеси гептан/DCM (смесь 9:1)) с получением (P)-1-(4-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (4,32 г, 6,71 ммоль, выход 83%). Масса/заряд (ESI) 644,0 (M+H)+.

[00407] СТАДИЯ 6. (P)-1-(4-(3,3-ДИФТОРЦИКЛОБУТИЛ)-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-7-ФТОР-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00408] В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали (P)-1-(4-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (9,90 г, 15,4 ммоль),

триэтилсилан (8,94 г, 8,94 мл, 77,0 ммоль) и 1,1,1-трифторуксусную кислоту (52,3 г, 35,1 мл, 459 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C. Через 6 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и осторожно выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт подвергали азеотропной перегонке с гептаном (3 × 70 мл) и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (BIOTAGE®, 100-г картридж с диоксидом кремния, элюент: 0-50% EtOAc/гептан) с получением (P)-1-(4-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (6,85 г, 13,1 ммоль, выход 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ: 11,8-12,1 (m, 1H), 8,70 (d, 1H, J=1,7 Гц), 8,44 (d, 1H, J=7,7 Гц), 8,22 (d, 1H, J=9,6 Гц), 7,33 (d, 1H, J=10,0 Гц), 7,24 (d, 1H, J=6,9 Гц), 6,74 (d, 1H, J=9,7 Гц), 6,51 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,37 (d, 1H, J=1,7 Гц), 3,72 (s, 3H), 3,62 (br t, 1H, J=8,8 Гц), 2,9-3,1 (m, 4H). масса/заряд (ESI) 524,0 (M+H)+.

[00409] ПРИМЕР 42. (P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БИЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАН-1-ИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00410] СТАДИЯ 1. (P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БИЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАН-1-ИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

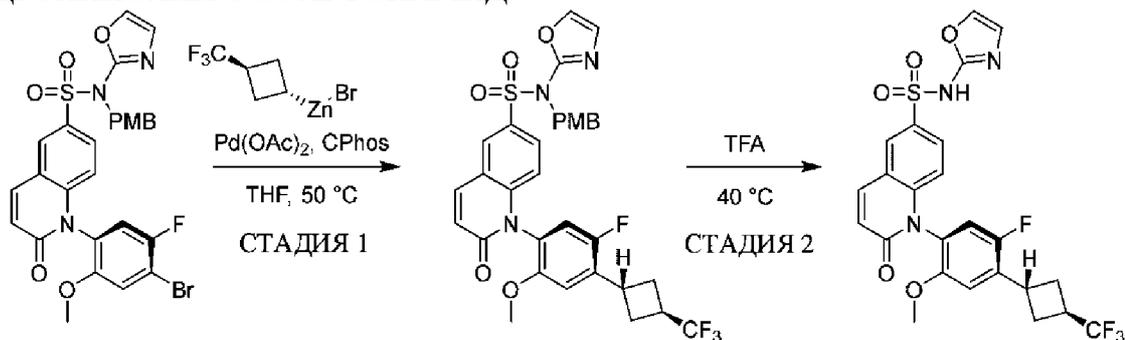
[00411] В высушенный в печи 40-мл флакон загружали 2'-(дициклогексилфосфино)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамин (32,9 мг, 0,075 ммоль), и ацетат палладия(II) (8,47 мг, 0,038 ммоль), и 1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (464 мг, 0,755 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 15 мин, а затем после фильтрования через PTFE-фильтр на 0,45 микрон добавляли раствор иодида (3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)цинка(II) (272 мг, 0,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C. Через 2 часа реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и разделяли между водой и этилацетатом; органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Исходный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (элюирование с

помощью 0-40% этилацетата в гептане с 10% дихлорметана) с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (128 мг, 0,191 ммоль, выход 25%) в виде коричневой пены. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 670,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00412] СТАДИЯ 2. (P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БИЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАН-1-ИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00413] (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (190 мг, 0,284 ммоль) растворяли в TFA (1,2 мл) и перемешивали при 40°C. После завершения реакцию смесь концентрировали и подвергали очистке с обращенной фазой, элюировали с помощью 35-80% ацетонитрила в воде (с 0,1% муравьиной кислоты) с получением после лиофилизации (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (112 мг, 0,204 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d,) δ ppm 8,28 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,13 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=2,2, 9,0 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,94 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,87 (d, J=9,7 Гц, 1H), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,77 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,62 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,43 (s, 6H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 550,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00414] ПРИМЕР 43. ТРАНС-(P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00415] СТАДИЯ 1. ТРАНС-(P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

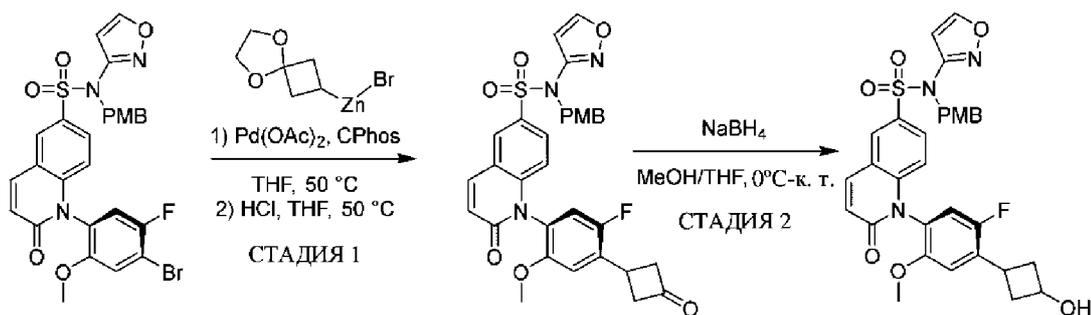
[00416] Во флакон загружали (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,494 г, 0,804 ммоль), ацетат палладия(ii) (0,023 г, 0,102 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметиламино-1,1'-бифенил (0,076 г, 0,173 ммоль). Полученную смесь герметично закрывали крышкой с диафрагмой и продували азотом в течение 10 минут, затем добавляли тетрагидрофуран (3,09 мл). Затем по каплям с помощью шприца добавляли

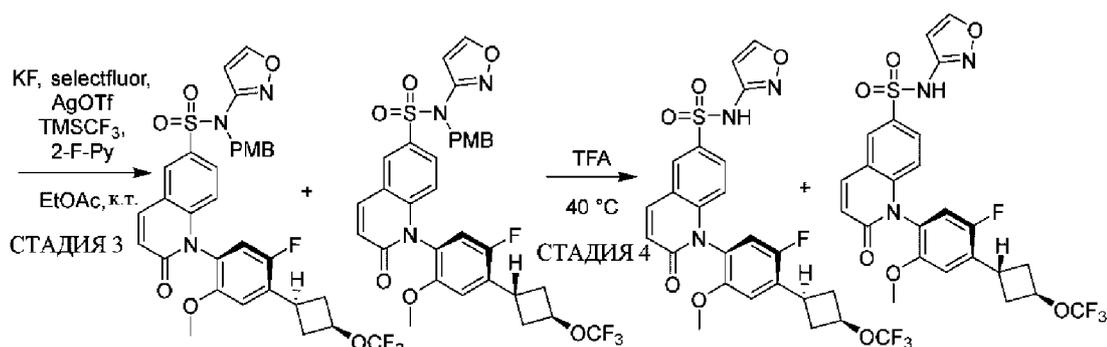
раствор бромид *транс*-(3-(трифторметил)циклобутил)цинка(II) (9,46 мл, 1,182 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение 1,25 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь гасили с помощью 5 М водного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (2X). После удаления растворителя остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюирование с помощью 0-50% этилацетат:этанол 3:1 в гептане с добавкой, представляющей собой 10% дихлорметан) с получением *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(4-метоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,384 г, 0,584 ммоль, выход 73%). Масса/заряд (ESI, положительный ион) 658,0 (M+H)+.

[00417] СТАДИЯ 2. *ТРАНС*-(P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00418] (P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(4-метоксибензил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,384 г, 0,584 ммоль) растворяли в 1,1,1-трифторуксусной кислоте (1,348 г, 1,348 мл, 11,82 ммоль) и перемешивали в атмосфере азота при 40°C в течение 2,5 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды избыток TFA удаляли под вакуумом и полученное твердое вещество растирали в порошок с диэтиловым эфиром и фильтровали. Исходный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (градиентное элюирование с помощью 0-100% EtOAc в гептане с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (70,8 мг, 0,132 ммоль, выход 23%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,13 (br s, 1 H), 8,31 (d, J=2,21 Гц, 1 H), 8,17 (d, J=9,60 Гц, 1 H), 7,84 (dd, J=8,89 Гц, 2,14 Гц, 1 H), 7,59 (d, J=1,56 Гц, 1 H), 7,34-7,25 (m, 3 H), 6,75 (d, J=9,32 Гц, 1 H), 6,70 (d, J=8,76 Гц, 1 H), 3,95 (quin, J=8,99 Гц, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,29-3,21 (m, 1 H), 2,75-2,56 (m, 4 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 538,0 (M+H)+.

[00419] ПРИМЕРЫ 44 И 45. 1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-((1R,3R)-3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД И 1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-((1R,3R)-3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД





[00420] СТАДИЯ 1. (P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-ОКСОЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД

[00421] Во флакон загружали (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,850 г, 1,383 ммоль), диацетоксипалладий (0,040 г, 0,180 ммоль) и 2'-(дициклогексилфосфанил)-N2,N2,N6,N6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамин (0,133 г, 0,304 ммоль). Полученную смесь герметично закрывали крышкой с диафрагмой и продували азотом в течение 10 минут, затем добавляли тетрагидрофуран (6,92 мл). Затем по каплям с помощью шприца добавляли раствор бромида (5,8-диоксаспиро[3.4]октан-2-ил)цинка(II) (1,660 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1,25 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь гасили с помощью 5 М водного раствора хлорида аммония и продукт экстрагировали этилацетатом (2X). Объединенные органические фазы высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюирование с помощью 0-50% этилацетат:этанол 3:1 в гептане с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(5,8-диоксаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,896 г, 1,383 ммоль, выход 100%). Масса/заряд (ESI, положительный ион) 648,0 (M+H)+.

[00422] (P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(5,8-диоксаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,896 г, 1,383 ммоль) растворяли в THF (13,8 мл). Добавляли хлороводород (1 н. в воде) (6,92 мл, 6,92 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. (P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(3-оксоциклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,835 г, 1,383 ммоль, выход 100%), полученный таким образом, применяли как таковой на следующей стадии. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 604,0 (M+H)+.

[00423] СТАДИЯ 2. (P)-1-(5-ФТОР-4-(3-ГИДРОКСИЦИКЛОБУТИЛ)-2-

МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00424] Во флакон загружали (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-оксоциклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,835 г, 1,383 ммоль) в метаноле (6,92 мл) и THF (6,92 мл) при 0°C, порциями добавляли тетрагидроборат натрия (0,052 г, 1,383 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 15 минут при 0°C и затем 30 минут при к. т. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (3x). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo*. Исходный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (градиентное элюирование с помощью 0-40% EtOAc/EtOH (3/1) в гептанах с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением (P)-1-(5-фтор-4-(3-гидроксициклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,454 г, 0,749 ммоль, выход 54%). Масса/заряд (ESI, положительный ион) 606,0 (M+H)+.

[00425] СТАДИЯ 3. ЦИС-(P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД И ТРАНС-(P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00426] Во флакон загружали трифторметансульфонат серебра (0,513 г, 1,996 ммоль), selectfluor (0,354 г, 0,998 ммоль), фторид калия (0,155 г, 2,66 ммоль) и (P)-1-(5-фтор-4-(3-гидроксициклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,4029 г, 0,665 ммоль) в заполненной азотом перчаточной камере. Затем последовательно добавляли безводный этилацетат (3,33 мл), 2-фторпиридин (0,194 г, 0,172 мл, 1,996 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (0,284 г, 0,295 мл, 1,996 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой диоксида кремния (элюировали этилацетатом). Фильтрат концентрировали и продукт очищали посредством колоночной хроматографии (градиентное элюирование с помощью 0-40% EtOAc-EtOH (3/1) в гептанах с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (358 мг, 0,531 ммоль, выход 80%). Масса/заряд (ESI, положительный ион) 674,0 (M+H)+.

[00427] Два изомера разделяли посредством SFC с помощью двух колонок Chiralpak AD-H, 5 мкм (3 × 25 см+3 × 15 см) с использованием подвижной фазы, представлявшей собой 25% этанол, с использованием скорости потока 80 мл/мин. Пик 1 соответствует *цис*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамиду (28,8

мг), а пик 2 соответствует *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамиду (228,4 мг).

[00428] СТАДИЯ 4. 1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-((1R,3R)-3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД И 1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-((1R,3R)-3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00429] *цис*-(P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,0288 г, 0,043 ммоль), триэтилсилан (0,044 г, 0,061 мл, 0,375 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,370 г, 0,242 мл, 3,25 ммоль) объединяли в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали, разбавляли гептаном и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Продукт затем очищали посредством флэш-хроматографии (градиентное элюирование с помощью 0-40% этилацетат/EtOH (3:1) в гептане с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением *цис*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (13,3 мг, 0,024 ммоль, выход 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,62 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,3, 1 H), 4 (d, J=2,08 Гц, 1 H), 8,20 (d, J=9,60 Гц, 1 H), 7,83 (dd, J=8,95, 2,21 Гц, 1 H), 7,32-7,27 (m, 2 H), 6,78 (d, J=9,38 Гц, 2 H), 6,43 (d, J=1,43 Гц, 1 H), 5,11 (t, J=5,77 Гц, 1 H), 4,00-3,92 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,83-2,71 (m, 4 H), 2,55-2,52 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 554,0 (M+H)+.

[00430] *транс*-(P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,2284 г, 0,339 ммоль), триэтилсилан (0,346 г, 0,481 мл, 2,98 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2,94 г, 1,920 мл, 25,8 ммоль) объединяли в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали, разбавляли гептаном и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Продукт затем очищали посредством флэш-хроматографии (градиентное элюирование с помощью 0-40% этилацетат/EtOH (3:1) в гептане с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (0,1623 г, 0,293 ммоль, выход 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,62 (s, 1 H), 8,72 (d, J=1,82 Гц, 1 H), 8,35 (d, J=2,21 Гц, 1 H), 8,20 (d, J=9,60 Гц, 1 H), 7,83 (dd, J=9,02, 2,27 Гц, 1 H), 7,30 (d, J=9,99 Гц, 1 H), 7,23 (d, J=6,62 Гц, 1 H), 6,78 (d, J=9,47 Гц, 2 H), 6,44 (d, J=1,82 Гц, 1 H), 4,92 (quin, J=7,40 Гц, 1 H), 3,38 (tt, J=10,46, 7,51 Гц, 1 H), 3,32-3,25 (m, 3 H), 2,84 (dquin, J=12,05, 6,07, 6,07, 6,07, 6,07 Гц, 2 H), 2,55-2,52 (m, 1 H), 2,47-2,41 (m, 1 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 554,0 (M+H)+.

[00431] ПРИМЕР 46. ТРАНС-(P)-5-ФТОР-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-



давлении с получением исходного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (BIOTAGE® ISOLERA ONE, BIOTAGE SFÄR SILICA, 50 г, 0-30% этилацетат в гептане) с получением 4-бром-3-фтор-2-йоданилина (6,8 г, 21,52 ммоль, выход 91%) в виде желтовато-коричневого, почти медного твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 315,8 (M+H)+.

[00434] СТАДИЯ 2. ЭТИЛ-(Е)-3-(6-АМИНО-3-БРОМ-2-ФТОРФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00435] В колбу объемом 100 мл загружали гидрокарбонат натрия (4,19 г, 49,9 ммоль), этилакрилат (2,096 г, 2,355 мл, 20,94 ммоль) и ацетат палладия(ii) (0,090 г, 0,399 ммоль). Раствор 4-бром-3-фтор-2-йоданилина (6,3 г, 19,94 ммоль) в N, N-диметилформамиде (13,29 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением исходного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением этил-(Е)-3-(6-амино-3-бром-2-фторфенил)акрилата (5,92 г, 20,55 ммоль, выход 103%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,50-7,68 (m, 1 H), 7,29 (t, J=8,3 Гц, 1 H), 6,34-6,60 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 3,98-4,24 (m, 2 H), 3,35 (br s, 1 H), 1,08-1,36 (m, 3 H).

[00436] СТАДИЯ 3. ЭТИЛ-(Е)-3-(6-АМИНО-3-(БЕНЗИЛТИО)-2-ФТОРФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00437] В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали этил-(Е)-3-(6-амино-3-бром-2-фторфенил)акрилат (4,0 г, 13,88 ммоль), 1,4-диоксан (34,7 мл) и 1,1'-диметилтриэтиламин (3,59 г, 4,85 мл, 27,8 ммоль). Колбу герметично закрывали и продували азотом в течение 20 минут. В отдельный флакон объемом 20 мл добавляли бис[трис(добензилиденацетон)палладий(0)] (0,890 г, 0,972 ммоль) и (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)-дифенилфосфан (1,125 г, 1,944 ммоль). Флакон продували азотом в течение 5 минут, затем добавляли 1,4-диоксан (5 мл). Данный раствор катализатора переносили с помощью шприца в колбу, содержащую акрилат. Затем одной порцией добавляли 1-толуолтиол (1,379 г, 1,379 мл, 11,11 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит. Целит промывали этилацетатом. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (BIOTAGE® Isolera One, BIOTAGE® SNAP Ultra, 100 г, 0-30% этилацетат в гептане) с получением этил-(Е)-3-(6-амино-3-(бензилтио)-2-фторфенил)акрилата (2,78 г, 8,39 ммоль, выход 60%) в виде желто-оранжевого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 332,2 (M+H)+.

[00438] СТАДИЯ 4. ЭТИЛ-(Е)-3-(3-(БЕНЗИЛТИО)-6-((4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)АМИНО)-2-ФТОРФЕНИЛ)АКРИЛАТ

[00439] Во флакон объемом 40 мл загружали этил-(Е)-3-(6-амино-3-(бензилтио)-2-фторфенил)акрилат (0,876 г, 2,64 ммоль), 1-бром-2-фтор-4-йод-5-метоксибензол (1,07 г, 3,23 ммоль) и карбонат цезия (2,58 г, 7,93 ммоль). Во флакон добавляли толуол (8,81 мл). Смесь продували азотом в течение 20 минут, затем быстро добавляли трис-

(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,194 г, 0,194 мл, 0,211 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,245 г, 0,423 ммоль). После продувания азотом в течение дополнительных 5 минут реакционную смесь нагревали до 110°C. После перемешивания в течение 16 часов реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли дихлорметаном и фильтровали через целит. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (BIOTAGE® ISOLERA ONE, BIOTAGE SFÄR SILICANС D, 25 г, 0-40% этилацетат в гептане) с получением этил-(Е)-3-(3-(бензилтио)-6-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)амино)-2-фторфенил)акрилата (0,600 г, 1,123 ммоль, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 535,8 (M+H)+.

[00440] СТАДИЯ 5. 6-(БЕНЗИЛТИО)-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-5-ФТОРХИНОЛИН-2(1H)-ОН

[00441] Этил-(Е)-3-(3-(бензилтио)-6-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)амино)-2-фторфенил)акрилат (1,44 г, 2,69 ммоль) растворяли в метаноле (33 мл). Добавляли метоксид натрия, 25 вес. % раствор в метаноле (0,582 г, 0,616 мл, 2,69 ммоль), при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили путем добавления воды. Продукт экстрагировали этилацетатом (2X). Органический слой отделяли и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (BIOTAGE® Isolera One, BIOTAGE® Sfar Silica HC D, 50 г, 0-40% этилацетат в гептане с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-5-фторхинолин-2(1H)-она (0,717 г, 1,468 ммоль, выход 55%) в виде грязно-белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 490,0 (M+H)+.

[00442] СТАДИИ 6 И 7. ПЕРФТОРФЕНИЛ-1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-5-ФТОР-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАТ

[00443] Во флакон объемом 40 мл загружали 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-5-фторхинолин-2(1H)-он (0,710 г, 1,454 ммоль), ацетонитрил (7,04 мл), уксусную кислоту (0,134 мл) и воду (0,095 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C при помощи ледяной бани, затем одной порцией добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметил-2,4-имидазолидиндион (0,430 г, 2,181 ммоль). Через 10 минут добавляли пентафторфенол (0,321 г, 1,745 ммоль) и затем безводный триэтиламин (0,588 г, 0,817 мл, 5,82 ммоль). Через 1 час реакционную смесь гасили с помощью 2 М водной HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (BIOTAGE® Isolera One, BIOTAGE® Sfar, диоксид кремния 25 г, HC D, 0-40% этилацетат в гептане с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-5-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната (0,676 г, 1,104 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 614,0 (M+H)+.

[00444] СТАДИЯ 8. 1-(4-БРОМ-5-ФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-5-ФТОР-N-

(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00445] Во флакон объемом 40 мл загружали перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-5-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (0,676 г, 1,104 ммоль) и N-(4-метоксибензил)изоксазол-3-амин (0,271 г, 1,325 ммоль). Флакон продували азотом в течение 5 минут перед добавлением тетрагидрофурана (2,208 мл). Затем реакционную смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и медленно добавляли трет-пентоксид натрия, 30% раствор в THF (0,574 мл, 1,435 ммоль). Через 10 минут реакционную смесь нагревали до  $0^{\circ}\text{C}$ , затем реакционную смесь гасили с помощью 5 М водного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (BIOTAGE® ISOLERA ONE, BIOTAGE SFÄR SILICA, 25 г, 0-50% этилацетат в гептане с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением 1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-5-фтор-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,302 г, 0,478 ммоль, выход 43%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 634,0 (M+H)+.

[00446] СТАДИЯ 9. 5-ФТОР-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00447] Во флакон объемом 40 мл загружали 1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-5-фтор-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,320 г, 0,506 ммоль), ацетат палладия(ii) (0,011 г, 0,051 ммоль) и 2'-(дициклогексилфосфино)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамин (0,044 г, 0,101 ммоль). Флакон герметично закрывали и продували азотом в течение 5 минут. Затем добавляли тетрагидрофуран (2,53 мл) с последующим добавлением бромида (3-(трифторметил)циклобутил)цинка(II) (1,381 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, гасили с помощью 5М водного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (BIOTAGE® ISOLERA ONE, BIOTAGE SFÄR SILICANС D, 10 г, 0-40% этилацетат в гептане с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением 5-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,208 г, 0,308 ммоль, выход 61%) в виде светло-розового твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 676,2 (M+H)+.

[00448] СТАДИЯ 10. 5-ФТОР-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

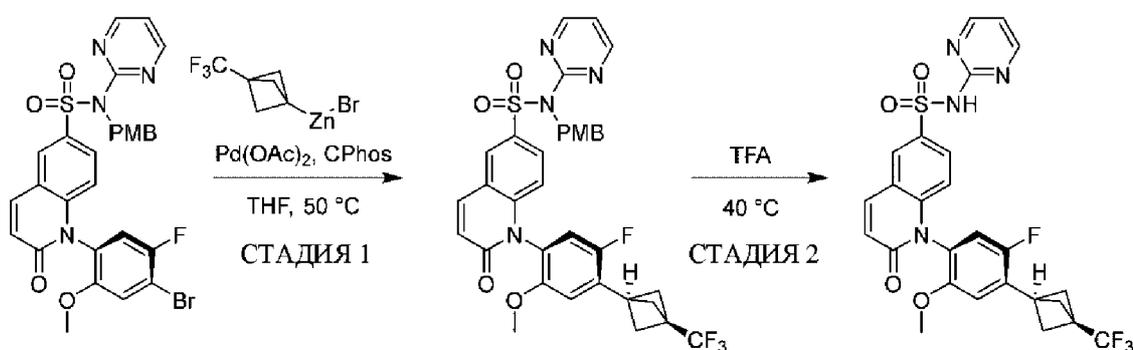
[00449] Во флакон объемом 40 мл загружали 5-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-

(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,208 г, 0,308 ммоль), триэтилсилан (0,179 г, 0,249 мл, 1,539 ммоль) и 1,1,1-трифторуксусную кислоту (2,282 г, 2,282 мл, 20,01 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли *in vacuo*. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии (BIOTAGE® ISOLERA ONE, BIOTAGE SFÄR SILICA HC D, 10 г, 0-100% этилацетат в гептане с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением 5-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (0,153 г, 0,275 ммоль, выход 89%) в виде грязно-белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 556,2 (M+H)+.

[00450] СТАДИЯ 11. *ТРАНС*-(P)-5-ФТОР-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00451] 5-Фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,153 г, 0,275 ммоль) очищали посредством SFC за 2 стадии. Стадия 1: колонка Regis Whelk-O s, s 2 × 15 см, 5 мкм; подвижная фаза: 35% метанол, с использованием скорости потока 60 мл/мин; стадия 2: (разделение пика 1 и пика 2): две колонки Chiralpak AD-H, 5 мкм (3 × 15 см + 3 × 25 см); подвижная фаза: 30% этанол, с использованием скорости потока 80 мл/мин. Пик 1 лиофилизировали с получением *транс*-(P)-5-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (0,0305 г, 0,055 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,01 (br s, 1 H), 8,72 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,18 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 7,87 (t, J=8,1 Гц, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,33 (d, J=3,4 Гц, 1 H), 6,83 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 6,59 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 6,37 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 3,95 (t, J=9,0 Гц, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,22-3,28 (m, 1 H), 2,55-2,72 (m, 4 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 556,2 (M+H)+.

[00452] ПРИМЕР 47. (P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БИЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАН-1-ИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00453] СТАДИЯ 1. (P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БИЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАН-1-ИЛ)ФЕНИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-

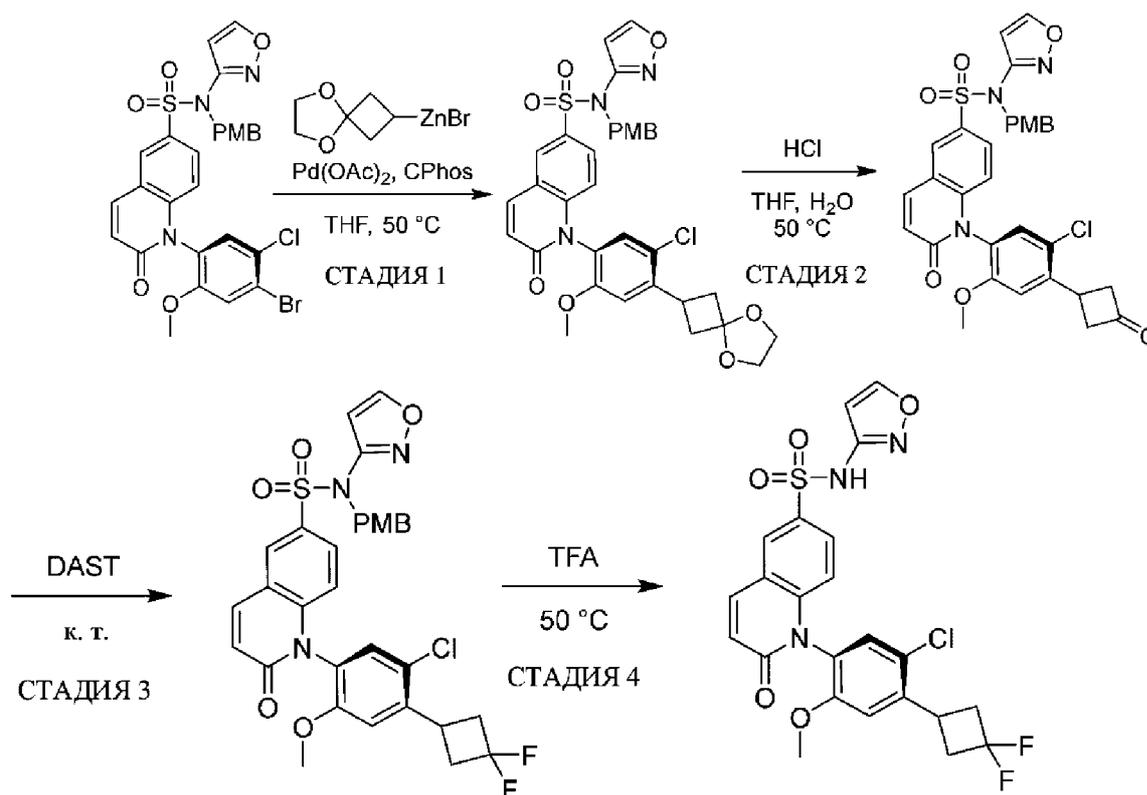
## СУЛЬФОНАМИД

[00454] В высушенный в печи флакон объемом 40 мл загружали 2'-(дициклогексилфосфанил)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамин (0,046 г, 0,106 ммоль), ацетат палладия(II) (0,012 г, 0,053 ммоль) и (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,663 г, 1,060 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 15 минут, а затем после фильтрования через PTFE-фильтр на 0,45 микрон добавляли раствор иодида (3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)цинка(II) (1,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Исходный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (градиентное элюирование с помощью 0-60% этилацетата в гептане с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (0,241 г, 0,354 ммоль, выход 33%) в виде светло-серой пены. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 681,1 (M+H)<sup>+</sup>.

[00455] СТАДИЯ 2. (P)-1-(5-ФТОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БИЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАН-1-ИЛ)ФЕНИЛ)-2-ОКСО-N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00456] (P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (241 мг, 0,354 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (3,63 г, 2,44 мл, 31,9 ммоль) во флаконе объемом 20 мл и реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Реакционную смесь делали основной с применением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Исходный продукт подвергали очистке с обращенной фазой (градиентное элюирование с помощью 25-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислоты) с получением после лиофилизации (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (103 мг, 0,184 ммоль, выход 52%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 500 МГц) δ ppm 10,27 (br s, 1H), 8,60 (d, J=4,9 Гц, 2 H), 8,43 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,07 (dd, J=2,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,85 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,00 (t, J=4,9 Гц, 1 H), 6,93 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 6,85 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,83 (d, J=6,4 Гц, 1 H), 6,77 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 3,72 (s, 3H), 2,42 (s, 6H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 561,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00457] ПРИМЕР 48. (P)-1-(5-ХЛОР-4-(3,3-ДИФТОРЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД



[00458]                      СТАДИЯ                      1.                      (P)-1-(5-ХЛОР-2-МЕТОКСИ-4-(5,8-ДИОКСАСПИРО[3.4]ОКТАН-2-ИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД

[00459] Во флакон загружали (P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,500 г, 0,793 ммоль), тетрагидрофуран (1,585 мл), ацетат палладия(II) (0,018 г, 0,079 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметиламино-1,1'-бифенил (0,069 г, 0,159 ммоль). Флакон продували азотом, затем добавляли бромид 5,8-диоксаспиро[3.4]октан-2-илцинка(II) (0,1 М в THF, 1,110 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и подкисляли с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали посредством колоночной хроматографии (градиентное элюирование с помощью 0-100% смеси EtOAc:гептан) с получением (P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(5,8-диоксаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,420 г, 0,632 ммоль, выход 80%). Масса/заряд (ESI, положительный ион) 664,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00460]                      СТАДИЯ                      2.                      (P)-1-(5-ХЛОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-ОКСОЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД

[00461]                      (P)-1-(5-Хлор-2-метокси-4-(5,8-диоксаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,420

г, 0,632 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл). Добавляли хлористоводородную кислоту (2 н. в воде, 2,0 мл, 4,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение трех дней. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный (P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-оксоциклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,330 г, 0,532 ммоль, выход 67%) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 620,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[00462] СТАДИЯ 3. (P)-1-(5-ХЛОП-4-(3,3-ДИФТОРЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

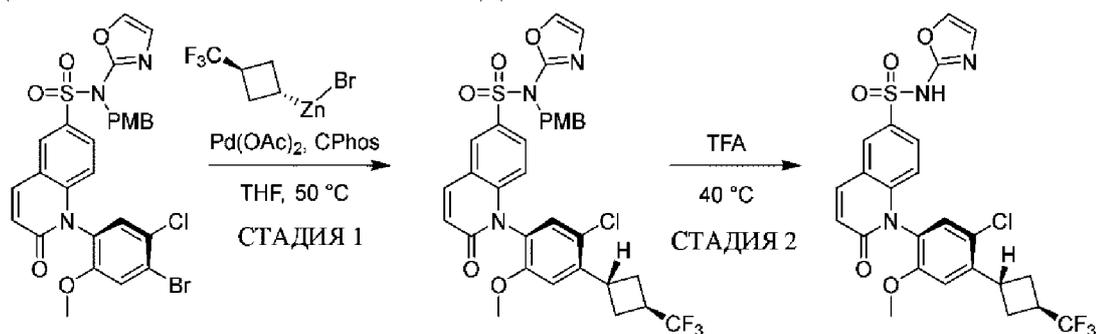
[00463] Во флакон загружали (P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-оксоциклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,330 г, 0,532 ммоль), дихлорметан (1,064 мл) и трифторид диэтиламиносеры (2,145 г, 1,758 мл, 13,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в круглодонную колбу, разбавляли дихлорметаном и осторожно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия до прекращения выделения газа. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали посредством колоночной хроматографии (градиентное элюирование с помощью 0-50% EtOAc:гептан) с получением (P)-1-(5-хлор-4-(3,3-дифторциклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамида (0,350 г, 0,545 ммоль, выход 102%).

[00464] СТАДИЯ 4. (P)-1-(5-ХЛОП-4-(3,3-ДИФТОРЦИКЛОБУТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИОЛИН-6-СУЛЬФОНАМИД

[00465] (P)-1-(5-Хлор-4-(3,3-дифторциклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид (0,350 г, 0,545 ммоль) растворяли в TFA (1 мл) и дихлорметане (1 мл). Раствор нагревали до 40°C и перемешивали в течение ночи. Растворители удаляли *in vacuo* и остаток промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали дихлорметаном, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Исходный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование с помощью 0-50% EtOAc в гептане). Образец повторно очищали посредством SFC с помощью колонки Regis Whelk-O s, s 2 × 15 см, 5 мкм, с использованием подвижной фазы, представляющей собой 40% метанол, с использованием скорости потока 70 мл/мин с получением (P)-1-(5-хлор-4-(3,3-дифторциклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-

сульфонамида (0,173 г, 0,331 ммоль, выход 62%).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,63 (br s, 1 H), 8,71 (d,  $J=1,63$  Гц, 1 H), 8,35 (d,  $J=2,18$  Гц, 1 H), 8,20 (d,  $J=9,63$  Гц, 1 H), 7,83 (dd,  $J=8,99, 2,27$  Гц, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 6,78 (dd,  $J=9,35, 5,36$  Гц, 2 H), 6,44 (d,  $J=1,82$  Гц, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,67 (quin,  $J=8,67$  Гц, 1 H), 3,09 (dtt,  $J=18,20, 9,04, 9,04, 4,38, 4,38$  Гц, 2 H), 3,02-2,89 (m, 2 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 521,8 ( $M+H$ ) $^+$ .

[00466] ПРИМЕР 49. *ТРАНС*-(*P*)-1-(5-ХЛОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-*N*-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД



[00467] СТАДИЯ 1. *ТРАНС*-(*P*)-1-(5-ХЛОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-*N*-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-*N*-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД

[00468] Во флакон загружали (*P*)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксибензил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,508 г, 0,804 ммоль), ацетат палладия(ii) (0,023 г, 0,102 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметиламино-1,1'-бифенил (0,076 г, 0,173 ммоль). Полученную смесь герметично закрывали крышкой с диафрагмой и продували азотом в течение 10 минут, затем добавляли тетрагидрофуран (3,09 мл). Раствор бромида (3-(трифторметил)циклобутил)цинка(II) (1,182 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение 1,25 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь гасили с помощью 5 М водного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (2X). Органический слой отделяли. После удаления растворителя остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование с помощью 0-50% этилацетат:этанол 3:1 в гептане с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением *транс*-(*P*)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,368 г, 0,546 ммоль, выход 68%). Масса/заряд (ESI, положительный ион) 673,6 ( $M+H$ ) $^+$ .

[00469] СТАДИЯ 2. *ТРАНС*-(*P*)-1-(5-ХЛОР-2-МЕТОКСИ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)ФЕНИЛ)-*N*-(ОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФОАМИД

[00470] (*P*)-1-(5-Хлор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,368 г,

0,546 ммоль) растворяли в 1,1,1-трифторуксусной кислоте (1,348 г, 1,348 мл, 11,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 40°C в течение 2,5 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды избыток TFA удаляли *in vacuo* и полученное твердое вещество растирали в порошок с диэтиловым эфиром и фильтровали. Исходный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (градиентное элюирование с помощью 0-100% в гептанах с 10% дихлорметана в качестве добавки) с получением *транс*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (49,6 мг, 0,092 ммоль, выход 17%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,13 (br s, 1 H), 8,31 (d, J=2,08 Гц, 1 H), 8,17 (d, J=9,60 Гц, 1 H), 7,84 (dd, J=8,95, 2,21 Гц, 1 H), 7,59 (d, J=1,56 Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,25 (d, J=1,43 Гц, 1 H), 6,75 (d, J=9,60 Гц, 1 H), 6,69 (d, J=8,95 Гц, 1 H), 4,00 (quin, J=8,99 Гц, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,27-3,20 (m, 1 H), 2,75-2,60 (m, 4 H). масса/заряд (ESI, положительный ион) 554,0 (M+H)+.

#### БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

[00471] Следующие анализы применяли при тестировании иллюстративных соединений по настоящему изобретению. Данные для этих примеров, протестированных в соответствии с процедурами, описанными ниже, представлены в таблице 1 ниже.

#### [00472] АВТОМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ С ФИКСАЦИЕЙ ПОТЕНЦИАЛА IONWORKS BARRACUDA (IWB) (ОДИНАКОВЫЙ ПРОТОКОЛ КАК ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА, ТАК И ДЛЯ МЫШИ)

[00473] Значения тока Nav 1.7 в случае человека регистрировали в режиме фиксации потенциала в популяции с помощью автоматической электрофизиологической системы IWB (Molecular Devices, LLC, Саннивейл, штат Калифорния). Спайковые клетки НЕК (без трансфекции Kir2.1) культивировали и подготавливали для снятия показаний, как описано ранее для тестирования с помощью IonWorks Quattro<sup>1</sup>. Внешний раствор состоял из следующего (в mM): NaCl 140, KCl 5, CaCl<sub>2</sub> 2, MgCl<sub>2</sub> 1, HEPES 10 и глюкоза 11, pH 7,4, с N-метил-D-глюкаминном при 320 мосмоль. Внутренний раствор состоял из следующего (в mM): KCl 70, KF 70, MgCl<sub>2</sub> 0,25, HEDTA 5 и HEPES 10, pH 7,25, с N-метил-D-глюкаминном, 300 мосмоль. Из удерживающего потенциала, составляющего -110 мВ, вызывали токи с помощью ряда из 26 событий деполяризации продолжительностью 150 мс до -20 мВ с частотой 5 Гц. Затем потенциал в клетках фиксировали на значении -20 мВ в течение периода времени, составлявшего 4 минуты, в присутствии тестируемого соединения в одной концентрации. После данного периода инкубации с соединением потенциал в клетках фиксировали на значении -110 мВ на три секунды для восстановления несвязавшихся каналов и осуществляли тот же протокол подачи напряжения из 26 импульсов, что указан выше. Пиковый входящий ток во время 26-го импульса до -20 мВ в присутствии соединения делили на пиковый входящий ток, вызываемый 26-м импульсом до -20 мВ в отсутствие соединения, для определения процента ингибирования. Кривые зависимости концентрация-эффект в отношении процента ингибирования в зависимости от концентрации создавали с расчетом значений

IC<sub>50</sub>, как описано в Kornecook, T. J.; Yin, R.; Altmann, S.; et al. Pharmacologic Characterization of AMG8379, a Potent and Selective Small Molecule Sulfonamide Antagonist of the Voltage-Gated Sodium Channel NaV1.7. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2017, 362, 146-160.

[00474] МИКРОСОМАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОБСТВЕННОГО КЛИРЕНСА

[00475] Целью данного анализа является определение собственного клиренса тестируемого соединения в микросомах, полученных от преclinical видов и человека, путем наблюдения за исчезновением тестируемого препарата с течением времени в микросомах печени. Применяли 20-мг/мл исходный раствор микросом, хранящийся при -80°C. Перечень используемых химических веществ: (1) тестируемый препарат, 10 мМ исходный раствор (DMSO) или порошок из банка образцов; (2) верапамил, 10 мМ исходный раствор; (3) NADPH, порошок (Sigma); (4) фосфатно-калиевый буфер, 100 мМ, pH 7,4; и (5) толбутамид (или эквивалент). Конечные концентрации для инкубации составляли 0,25 мг/мл для микросомного белка и 0,5 мкМ для тестируемого препарата, и инкубации проводили в трех повторностях. Типичные моменты времени для анализа составляли 1, 5, 10, 20, 30 и 40. Анализ проводили в 96-луночном формате и образцы серийно отбирали из инкубационного объема 400 мкл. В подходящие моменты времени инкубацию останавливали с помощью содержащего ацетонитрил внутреннего стандарта (толбутамида). Толбутамид представлял собой внутренний стандарт по умолчанию, поскольку он обеспечивает сигнал при масс-спектрометрии с использованием положительных или отрицательных ионов. Положительным контролем для микросомального анализа собственного клиренса являлся верапамил. Образцы подвергали анализу с помощью LC-MS/MS и относительное количество соединения рассчитывали путем нормализации площади пика соединения относительно площади пика внутреннего стандарта (A/IS). Расчеты собственного клиренса проводили с помощью Galileo.

[00476] Процедура.

[00477] Микросомы вынимали из морозильной камеры с температурой -80°C и размораживали при комнатной температуре или на водяной бане с температурой 37°C. После размораживания их хранили на льду. Микросомы добавляли (0,53 мг) в 0,1 М фосфатный буфер и на реакционную смесь отбирали аликвоту объемом 250 мкл. Получали 10 мМ исходный раствор тестируемого препарата в DMSO. 1/100 часть разбавляли в смеси ацетонитрил:вода 50:50 с получением 100 мкМ исходного раствора. Приблизительно 2,5 мкл 100 мкМ стокового раствора тестируемого препарата добавляли в каждую реакционную смесь с получением конечной концентрации субстрата, составлявшей 1,05 мкМ. (Обратите внимание: на данной стадии концентрации были приблизительно в 2 выше, чем при конечных условиях инкубации с расчетом на разбавление с помощью NADPH приблизительно 1:1).

[00478] Подготавливали 1,9 мМ раствор NADPH в 0,1 мМ фосфатном буфере. Подготавливали 4 × 250 мкл лунки в повторностях с субстратом и микросомами, содержащими 1,05 мкМ субстрата и 0,53 мг/мл белка. Также из всех повторностей

подготавливали 3 лунки, содержавшие 210 мкл 1,90 мМ NADPH и 1 лунку с буфером (-NADPH). Микросомы, 0,1 М фосфатный буфер и тестируемый препарат предварительно инкубировали в течение 5 минут при 37°C. Для инициирования реакции добавляли 190 мкл субстрата в лунки, содержавшие NADPH, с получением конечной концентрации 0,25 мг/мл - в случае микросом, 0,5 мкМ - в случае тестируемого препарата и 1 мМ - в случае NADPH. Аликвоты объемом 35 мкл извлекали в моменты времени 1, 5, 10, 20, 30 и 40 минут. Затем реакционную смесь гасили при соотношении 1:1 с помощью содержащего ацетонитрил внутреннего стандарта, помещали на вихревую мешалку и центрифугировали. Затем раствор переносили для биологического анализа с помощью LC-MS/MS.

#### [00479] АНАЛИЗ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У МЫШЕЙ В ОТКРЫТОМ ПОЛЕ

[00480] В день испытания самцам мышей C57Bl/6 перорально вводили либо соединение Nav 1.7, либо контрольный состав со средой-носителем при объеме дозы, составлявшем 10 мл/кг. Применяемая среда-носитель представляла собой 2% НРМС/1% Tween 80, рН 10, с NaOH; DI-воду с рН 10 с NaOH или 2% НРМС/1% Tween 80, рН 2,2.

[00481] Два-три часа после обработки тестируемым препаратом, в зависимости от Стах каждого тестируемого соединения Nav 1.7 по настоящему изобретению, животных помещали в камеру с открытым полем и за поведением животных наблюдали в течение периода, составлявшего 30 минут. Для экспериментов на площадке в Таузанд-Окс применяли камеры с открытым полем 16" × 16", KINDER SCIENTIFIC®, Сан Диего, штат Калифорния. Для экспериментов на площадке в Кембридже, штат Массачусетс, применяли камеры с открытым полем 16" × 16", SAN DIEGO INSTRUMENTS®, Сан Диего, штат Калифорния. Параметры двигательной активности (горизонтальное перемещение и подъем на задние лапы) измеряли автоматическим образом с помощью фото-сенсоров прерывания инфракрасных лучей.

#### [00482] АНАЛИЗ ИНДУКЦИИ СYP3A4 ЧЕЛОВЕКА

[00483] Криоконсервированные гепатоциты человека высевали в 96-луночные покрытые коллагеном планшеты при 70000 клеток на лунку в среду для выращивания гепатоцитов (НРМ, конечные концентрации: 1x среда Игла в модификации Дульбекко, 0,1 мкМ дексаметазон, 10% фетальной бычьей сыворотки, 1x ITS, 1x PSG) с последующие инкубацией при 37°C при 5% CO<sub>2</sub> и относительной влажности 90% в течение 2 дней с обеспечением образования гепатоцитами непрерывного слоя. На 3 день гепатоциты обрабатывали либо тестируемым соединением, либо рифампином (20 мкМ, положительный контроль для индукции СYP3A), полученными в среде для инкубации гепатоцитов ((НМ, конечные концентрации: 1X среда Уильяма Е, 0,1 мкМ дексаметазон, 1x ITS, 1x PSG). Обработку осуществляли в течение 72 часов с использованием одной из 2 концентраций (2 мкМ или 10 мкМ) или диапазона концентраций (от 0,001 мкМ до 100 мкМ) тестируемого соединения с получением полной кривой доза-эффект. Свежие среды, содержавшие тестируемое соединение в соответствующих концентрациях, меняли

каждый день до проведения конечной обработки образцов. После 72 часов инкубации проводили конечную обработку образцов для анализа мРНК с применением технологии bDNA по инструкциям производителя (Affymetrix, Фримонт, штат Калифорния). Жизнеспособность клеток тестировали в конце эксперимента с применением набора для МТТ-анализа (Roche Diagnostics, Базель, Швейцария). Данные анализировали и представляли в виде процента от контрольного значения (РОС) и получали  $E_{max}$  и  $EC_{50}$ , если это было уместно в соответствии с руководством от Центра оценки и исследования лекарственных средств (CDER), 2006, отраслевое руководство, исследования взаимодействия лекарственных средств - дизайн исследования, анализ данных и указания для дозирования и маркирования.

[00484] Кримоконсервированные гепатоциты человека высевали в 96-луночные покрытые коллагеном планшеты при 70000 клеток на лунку в среду для выращивания гепатоцитов (НРМ, конечные концентрации: 1x среда Игла в модификации Дульбекко, 0,1 мкМ дексаметазон, 10% фетальной бычьей сыворотки, 1x ITS, 1x PSG) с последующие инкубацией при 37°C при 5% CO<sub>2</sub> и относительной влажности 90% в течение 2 дней с обеспечением образования гепатоцитами непрерывного слоя. На 3 день гепатоциты обрабатывали либо тестируемым соединением, либо рифампином (20 мкМ, положительный контроль для индукции CYP3A), полученными в среде для инкубации гепатоцитов ((НМ, конечные концентрации: 1X среда Уильяма Е, 0,1 мкМ дексаметазон, 1x ITS, 1x PSG). Обработку осуществляли в течение 72 часов с использованием одной из 2 концентраций (2 мкМ или 10 мкМ) или диапазона концентраций (от 0,001 мкМ до 100 мкМ) тестируемого соединения с получением полной кривой доза-эффект. Свежие среды, содержавшие тестируемое соединение в соответствующих концентрациях, меняли каждый день до проведения конечной обработки образцов. После 72 часов инкубации проводили конечную обработку образцов для анализа мРНК с применением технологии bDNA по инструкциям производителя (Affymetrix, Фримонт, штат Калифорния). Жизнеспособность клеток тестировали в конце эксперимента с применением набора для МТТ-анализа (Roche Diagnostics, Базель, Швейцария). Данные анализировали и представляли в виде процента от контрольного значения (РОС) и получали  $E_{max}$  и  $EC_{50}$ , если это было уместно, как описано в Halladay, J. et al, 2012, An "all-inclusive" 96-well cytochrome P450 induction method: Measuring enzyme activity, mRNA levels, protein levels, and cytotoxicity from one well using cryopreserved human hepatocytes, *Pharmacological and Toxicological Methods*, 66:270-275.

[00485] Соединения по настоящему изобретению также можно тестировать в следующих анализах *in vivo*.

#### [00486] КРЫСИНАЯ МОДЕЛЬ ПОСТОЯННОЙ БОЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОРМАЛИНА

[00487] В начале тестирования животных (необработанные, самцы крыс Sprague Dawley) весом 260-300 г можно получать в день тестирования от Harlan (Индианаполис, штат Индиана). Всех животных можно поселять в клетки с циклом 12/12 ч свет/темнота со

светом, включенным в 0600. Грызунов можно поселять по двое на клетку в клетки с твердым дном с подстилкой из кукурузных початков и с доступом к корму и воде *ad libitum*. Следует обеспечить привыкание животных к виварию в течение по меньшей мере пяти дней перед началом испытания и следует помещать в помещение для тестирования за по меньшей мере 30 минут до введения дозы. Животных предварительно обрабатывали соответствующим тестируемым соединением либо путем перорального зондового питания, либо с помощью внутрибрюшинной инъекции в необходимый момент времени предварительной обработки (как правило, за два часа до начала проведения теста), а затем возвращали в их родные клетки. После введения дозы и по меньшей мере за 30 минут до начала проведения теста можно обеспечивать освоение животными отдельных камер для тестирования. Во время тестирования каждое животное можно аккуратно заворачивать в полотенце с вытянутой левой задней лапой. Разведенный раствор формалина (2,5%) в забуференном фосфатом солевом растворе можно вводить подкожно в дорсальную поверхность левой задней лапы в объеме 50 мкл с помощью иглы 30 калибра. Непосредственно после инъекционного введения небольшую металлическую накладку можно прикреплять к плантарной стороне левой задней лапы с помощью капли LOCTITE (клейкое вещество). Затем животных можно помещать в камеры для тестирования и количество вздрагиваний можно регистрировать в течение периода от 10 до 40 минут после инъекционного введения формалина. Вздрагивание определяется как быстрое и спонтанное движение подвергнутой инъекционному введению задней лапы, не связанное со способностью передвигаться. Вздрагивания можно количественно определять с помощью автоматического анализатора болевого возбуждения, сборки от отдела анестезиологии Калифорнийского университета, Сан Диего. Отдельные данные можно выразить как % от максимального потенциального эффекта (%MPE), рассчитываемый с помощью следующей формулы:  $(\text{-(отдельный балл - средний балл для среды-носителя) / средний балл для среды-носителя}) * 100 = \%MPE$ .

[00488] Статистический анализ можно проводить путем анализа изменчивости (ANOVA) с апостериорным анализом с применением критерия Бонферрони по сравнению с группой со средой-носителем в отношении значимого основного эффекта. Данные можно представлять в виде среднего значения %MPE +/- стандартное отклонение для каждой группы.

#### [00489] АНАЛИЗ С ОТКРЫТЫМ ПОЛЕМ НА КРЫСАХ

[00490] В начале тестирования животных (необработанные, самцы крыс Sprague Dawley) весом 260-300 г можно получать в день тестирования от Harlan (Индианаполис, штат Индиана). Всех животных можно поселять в клетки с циклом 12/12 ч свет/темнота со светом, включенным в 0600. Грызунов можно поселять по двое на клетку в клетки с твердым дном с подстилкой из кукурузных початков и с доступом к корму и воде *ad libitum*. Следует обеспечить привыкание животных к виварию в течение по меньшей мере пяти дней перед началом испытания и следует помещать в помещение для тестирования за по меньшей мере 30 минут до введения дозы. В помещении, отдельном от помещения для

тестирования животных можно предварительно обрабатывать соответствующим тестируемым соединением либо путем перорального зондового питания, либо с помощью внутрибрюшинной инъекции в необходимый момент времени предварительной обработки (как правило, за два часа до начала проведения теста), а затем можно возвращать в их родные клетки до завершения предварительной обработки. Во время тестирования животное можно переносить в помещение для тестирования в открытом поле в их родных клетках. Каждое животное можно помещать в отдельную камеру для тестирования и запускать систему отслеживания движения. Освещение в помещении для тестирования должно быть выключено и можно позволять животным изучить новое открытое поле в течение 30 минут. Автоматический инструмент для отслеживания движения, разработанный San Diego Instruments, Сан Диего, штат Калифорния, можно использовать для фиксации исследования животным с помощью инфракрасных фото-сенсоров для выявления движения животного. Такие варианты поведения включают основное движение и подъем на задние лапы в вертикальной плоскости, которые могут использоваться в качестве первичных конечных точек для данного анализа. В конце теста освещение может быть включено, а животных следует убрать из аппарата для тестирования. Данные можно выражать в виде изменения в процентах относительно контроля со средой-носителем с применением следующего уравнения.

[00491]  $(1 - (\text{среднее значение для тестируемых образцов} / \text{среднее значение для среды-носителя})) * 100 = \% \text{ изменения}$ .

[00492] Статистический анализ можно проводить путем анализа изменчивости (ANOVA) с апостериорным анализом с применением критерия Даннетта для проверки значимых основных эффектов.

#### [00493] МЫШИНАЯ МОДЕЛЬ ПОСТОЯННОЙ БОЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОРМАЛИНА

[00494] Мышей (необработанные, самцы C57Bl/6) весом 22-30 г в начале тестирования получали от Harlan (Индианаполис, штат Индиана). Всех животных поселяли в клетки с циклом 12/12 ч свет/темнота со светом, включенным в 0630. Грызунов поселяли по одному в клетки с твердым дном с подстилкой из кукурузных початков и с доступом к корму и воде ad libitum. Обеспечивали привыкание животных к виварию в течение по меньшей мере пяти дней перед началом испытания и помещали в помещение для тестирования за по меньшей мере 30 минут до введения дозы. Животных предварительно обрабатывали соответствующим тестируемым соединением либо путем перорального зондового питания, либо с помощью внутрибрюшинной инъекции в необходимый момент времени предварительной обработки (как правило, за два часа до начала проведения теста), а затем возвращали в их родные клетки. После введения дозы и по меньшей мере за 5 минут до начала проведения теста обеспечивали освоение животными отдельных камер для тестирования. Во время тестирования каждое животное аккуратно заворачивали в тканевую перчатку с вытянутой левой задней лапой. Разведенный раствор формалина (2%) в забуференном фосфатом солевом растворе

вводили подкожно в дорсальную поверхность левой задней лапы в объеме 20 мкл с помощью иглы 30 калибра. Затем животных помещали в камеры для наблюдения и варианты поведения регистрировали в течение 60 минут после инъекционного введения формалина. Поведение, подобное болевым ощущениям, определяли как зализывание и/или отсутствие опороспособности подвергнутой инъекционному введению задней лапы, не связанное со способностью передвигаться.

[00495] Статистический анализ проводили путем анализа изменчивости (ANOVA) с апостериорным анализом с применением апостериорного критерия Даннетта по сравнению с группой со средой-носителем в отношении любого значимого основного эффекта. Данные представляли в виде среднего значения +/- стандартное отклонение для каждой группы.

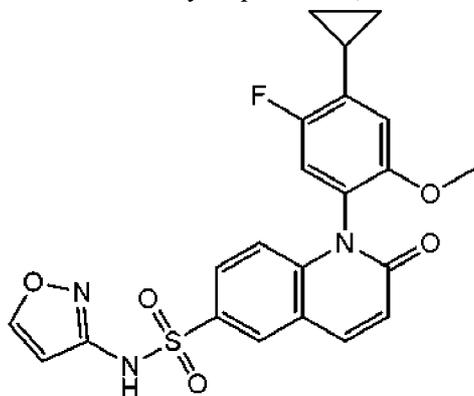
[00496] В таблице 1 представлены данные для соединений, приведенных в качестве примера в данной заявке и ее приоритетном документе в качестве иллюстративных соединений по настоящему изобретению, следующим образом: название соединения (названное с применением ChemDraw Ultra версии 15.1; добавляли конкретные стереохимические обозначения, такие как R, M, *цис*- и *транс*-) и биологические данные, включающие данные IWQ по Nav 1.7 человека *in-vitro* (IC<sub>50</sub> в мкМ) и индукцию мРНК CYP3A4 человека при 10 мкМ в процентах от контрольного значения (РОС) (%), где применимо. № пр. относится к № примера, ND означает, что доступные данные отсутствуют.

[00497] Активность соединений по настоящему изобретению оценивали на каналах Na<sub>v</sub> 1.7 человека с применением описанной выше автоматической электрофизиологической платформы IonWorks Barracuda, с помощью которой оценивают способность соединений блокировать проводимость натрия через каналы Na<sub>v</sub> 1.7. Применяли протокол подачи напряжения, который обеспечивает как зависимое от состояния, а также зависимое от применения ингибирование, поскольку такие механизмы действия считаются более релевантными для нативного состояния каналов Na<sub>v</sub> 1.7 в воспринимающих боль нейронах *in vivo*.

[00498] Цитохром P450 (CYP) является хорошо известным надсемейством ферментов, которые отвечают за окислительное и восстановительное метаболическое преобразование лекарственных препаратов, применяемых в клинической практике. Кроме того, ферменты CYP обычно ассоциированы с обуславливанием многих клинически значимых взаимодействий лекарственное средство-лекарственное средство. Из ферментов CYP CYP3A4 является не только наиболее преобладающим ферментом CYP в печени и кишке, а также отвечает за метаболизм и устранение примерно 50% представленных на рынке лекарственных средств. Кроме того, активность CYP3A4 может быть индуцирована (или увеличена) или подавлена (уменьшена) в ответ на введение определенных лекарственных средств, тем самым влияя на концентрации их самих или определенных сопутствующих лекарственных средств, присутствующих в организме. Как правило, индукция CYP3A4 является нежелательным свойством молекулы лекарственного

средства, поскольку она может привести к снижению концентраций исходного лекарственного средства, что может подвергнуть пациентов повышенному риску нехватки эффективности или повышенного образования метаболитов, что может привести к угрозе безопасности. Свойство индуцировать CYP3A4 оценивали в анализе индукции *in vitro*, где гепатоциты человека подвергали воздействию тестируемых соединений при физиологически релевантных концентрациях. Изменения уровней CYP3A4 оценивали в конце эксперимента и сравнивали с повышенными уровнями при обработке рифампином, признанном индуктором CYP3A4.

[00499] Иллюстративные соединения по настоящему изобретению демонстрируют либо оптимальные показатели активности в отношении hNav1.7 IWQ, либо оптимальные данные индукции CYP3A4 человека по сравнению с соединением X, которое называется 1-(4-циклопропил-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид, имеющий структуру, показанную ниже:



[00500] Соединение X приведено в качестве примера в публикации международной заявки на патент № WO2014201206A1, № примера 1145. Предпочтительные соединения по настоящему изобретению характеризуются и оптимальными показателями активности в отношении Nav1.7 IWQ человека и оптимальными данными индукции CYP3A4 человека по сравнению с соединением X.

ТАБЛИЦА 1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

№ прим.	hNav1.7 IWB-U IC50	Индукция мРНК Hu CYP3A4 (10 мкМ, РОС)
Соединение X	0,048	84,31
1	ND	ND
2	0,025	ND
3	0,033	ND
4	0,015	14,71
5	0,002	ND
6	0,011	83,89
7	0,007	16,35
8	0,005	10,51

9	0,002	ND
10	0,008	5,66
11	0,002	7,29
12	0,007	68,98
13	0,006	46,85
14	0,016	18,3
15	0,017	36
16	0,018	130,1
17	0,015	61,91
18	0,022	20,78
19	0,015	60,73
20	0,012	42,22
21	0,012	17,07
22	0,05	24,14
23	0,102	14,37
24	0,013	89,26
25	0,037	18,57
26	0,08	14,58
27	0,104	48,14
28	0,054	60,29
29	0,037	34,63
30	0,137	ND
31	ND	ND
32	0,01	88
33	ND	ND
34	0,028	69,54
35	0,02	13,33
36	0,014	19,16
37	0,062	49,51
38	0,021	4,43
39	0,011	21,68
40	0,005	74,43
41	0,011	52,8
42	0,006	19,25

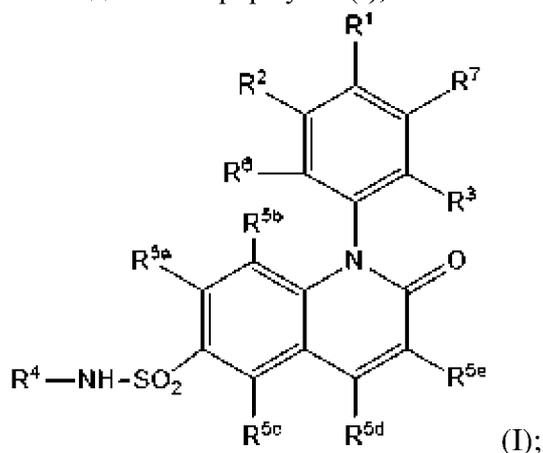
43	0,007	68,28
44	0,007	ND
45	0,008	36,685
46	0,008	6,6
47	0,008	19,64
48	0,01	110,2
49	0,01	64,94

[00501] Вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно с помощью иллюстраций и примеров для целей ясности и понимания. Специалисты в данной области понимают, что изменения и модификации могут быть осуществлены на практике в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения. Таким образом, объем настоящего изобретения следует определять не со ссылкой на приведенное выше описание, а вместо этого следует определять со ссылкой на следующую прилагаемую формулу изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, на которые распространяется такая формула изобретения.

[00502] Все патенты, заявки на патенты и публикации, приведенные в данном документе, таким образом включены посредством ссылки в полном объеме для всех целей в той же мере, как если бы каждый отдельный патент, каждая отдельная заявка на патент или публикация были обозначены таким образом отдельно.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль;

где:  $R^1$  представляет собой насыщенное или частично насыщенное 4-членное моноциклическое кольцо или 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное бициклическое кольцо; где указанное моноциклическое кольцо или бициклическое кольцо содержит 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранные из O и S; и где указанное моноциклическое кольцо или бициклическое кольцо замещено 0, 1, 2 или 3 группами  $R^{1a}$ , выбранными из гидрокси, галогена,  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{1-8}$ галогеналкил,  $-O-C_{1-4}$ алкил,  $-O-C_{1-8}$ галогеналкил,  $-C(=O)C_{1-4}$ алкил,

$-O-C(=O)C_{1-4}$ алкил,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-4}$ алкил или  $-N(C_{1-4}$ алкил) $C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой H, галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил;

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-O-C_{1-6}$ алкил или  $-CN$ ;

$R^4$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  представляет собой водород; и

каждый из  $R^{5a}$ ;  $R^{5b}$ ;  $R^{5c}$ ;  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо представляет собой водород или галоген.

2. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанная группа  $R^{1a}$  выбрана из галогена,  $C_{1-8}$ алкил,  $-O-C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-8}$ галогеналкил, где указанный  $C_{1-8}$ галогеналкил представляет собой  $C_{1-8}$ фторалкил.

3. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^1$  представляет собой циклобутильное кольцо или 5- или 6-членное бициклическое кольцо; где указанное циклобутильное кольцо или бициклическое кольцо содержит 0 атомов N, O и S; и где указанное циклобутильное кольцо или бициклическое кольцо замещено 1, 2 или 3 группами  $R^{1a}$ , выбранными из F,  $-CF_3$ ,  $-O-CF_3$  или  $-C(CH_3)_3$ .

4. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^1$  представляет собой

циклобутильное кольцо или бицикло[1.1.1]пентан-1-ильное кольцо; где каждое кольцо замещено 1 или 2 F или  $-CF_3$ .

5. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^1$  представляет собой циклобутильное кольцо, замещенное 1 или 2 F или  $-CF_3$ .

6. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^1$  представляет собой циклобутильное кольцо, замещенное 1 или 2  $-CF_3$ .

7. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^1$  представляет собой циклобутильное кольцо, замещенное 1 или 2 F.

8. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^1$  представляет собой бицикло[1.1.1]пентан-1-ильное кольцо, замещенное 1 или 2 F или  $-CF_3$ .

9. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^2$  представляет собой H, фтор, хлор, метил,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  или  $CH_2F$ .

10. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^2$  представляет собой H, фтор, хлор или метил.

11. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^2$  представляет собой H или фтор.

12. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^3$  представляет собой метокси.

13. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^4$  представляет собой 5-членный гетероарил.

14. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^4$  представляет собой 6-членный гетероарил.

15. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^4$  представляет собой изоксазоллил, пиридазинил, тиазоллил, тиадиазоллил, оксазоллил или пиримидинил.

16. Соединение по п. 15, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^4$  представляет собой изоксазоллил.

17. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где (a) каждый из  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$

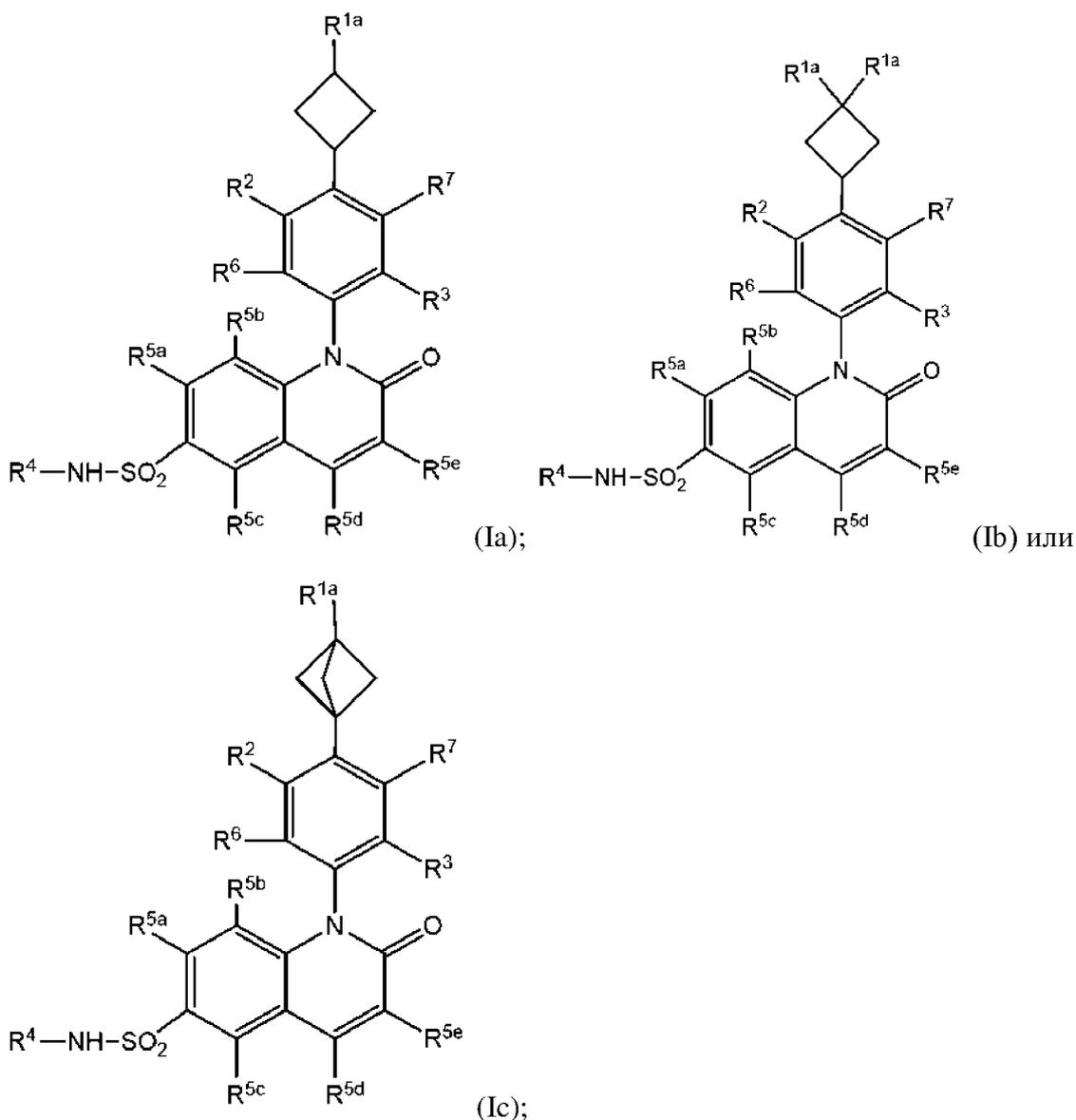
представляет собой водород; (b)  $R^{5a}$  представляет собой F; и каждый из  $R^{5b}$ ;  $R^{5c}$ ;  $R^{5d}$ ; и  $R^{5e}$  представляет собой водород; или (c)  $R^{5c}$  представляет собой F; и каждый из  $R^{5a}$ ;  $R^{5b}$ ;  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  представляет собой водород.

18. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный  $R^{5a}$  представляет собой F.

19. Соединение по п. 15, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из  $R^{5a}$ ;  $R^{5b}$ ;  $R^{5c}$ ;  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  представляет собой водород.

20. Соединение по п. 15, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{5a}$  представляет собой F; и каждый из  $R^{5b}$ ;  $R^{5c}$ ;  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  представляет собой водород.

21. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение формулы (I) выбрано из соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic):



где каждый  $R^{1a}$  в указанных соединениях формулы (Ia), (Ib) или (Ic) независимо

представляет собой фтор, хлор, метил, -O-CF<sub>3</sub> или CF<sub>3</sub>.

22. Соединение по п. 21, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia); где указанный R<sup>1a</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>; циклобутильное кольцо представляет собой *транс*-изомер; и R<sup>4</sup> представляет собой изоксазоллил, пиридазинил, тиазоллил, тиадиазоллил или оксазоллил.

23. Соединение по п. 21, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia); где указанный R<sup>1a</sup> представляет собой *цис*-CF<sub>3</sub>; циклобутильное кольцо представляет собой *цис*-изомер; R<sup>2</sup> представляет собой F; и R<sup>4</sup> представляет собой изоксазоллил, пиридазинил, тиазоллил, тиадиазоллил или оксазоллил.

24. Соединение по п. 21, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib); где каждый R<sup>1a</sup> представляет собой фтор; R<sup>2</sup> представляет собой F; и R<sup>4</sup> представляет собой изоксазоллил, пиридазинил, тиазоллил, тиадиазоллил, оксазоллил или пиримидинил.

25. Соединение по п. 21, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib); где каждый R<sup>1a</sup> представляет собой фтор; R<sup>5a</sup> представляет собой F; и R<sup>4</sup> представляет собой изоксазоллил, пиридазинил, тиазоллил, тиадиазоллил, оксазоллил или пиримидинил.

26. Соединение по п. 21, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic); где каждый R<sup>1a</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>.

27. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер или их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующего:

а) *цис*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

б) *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

с) *цис*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-((1S,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

д) *транс*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-((1S,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

е) *транс*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

ф) *транс*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

г) *транс*-(P)-N-(изоксазол-3-ил)-1-(2-метокси-5-метил-4-(3-

(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

h) *транс*-(P)-1-(2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

i) *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

j) (P)-7-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

k) (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

l) *цис*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

m) *транс*-(P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметокси)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

n) *транс*-(P)-5-фтор-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид или

o) *транс*-(P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)фенил)-N-(оксазол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

28. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер или их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующего:

a) (P)-1-(4-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

b) (P)-1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

c) *транс*-(P)-1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

d) *цис*-(P)-1-(5-фтор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

e) *цис*-(P)-1-(5-хлор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

f) *транс*-(P)-1-(5-хлор-4-(3-фтор-3-(трифторметил)циклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид;

g) (P)-1-(4-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-2-метоксифенил)-7-фтор-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид или

h) (P)-1-(5-хлор-4-(3,3-дифторциклобутил)-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

29. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер или их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующего:

a) (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-

N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид или

б) (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)фенил)-2-оксо-N-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-6-сульфонамид.

30. Соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный атропоизомер представляет собой атропоизомер P.

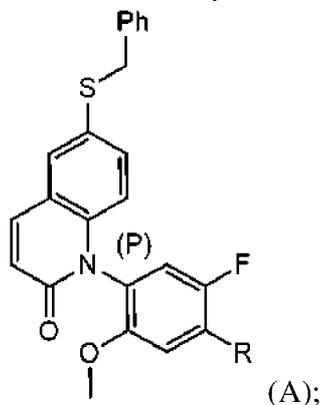
31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер, их смесь или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

32. Способ лечения боли, кашля или зуда, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1, его энантиомера, диастереоизомера, атропоизомера, их смеси или его фармацевтически приемлемой соли.

33. Способ по п. 32, где боль выбрана из хронической боли, острой боли, невропатической боли, боли, ассоциированной с ревматоидным артритом, боли, ассоциированной с остеоартритом, боли, ассоциированной с раком, периферической диабетической невропатии и невропатической поясничной боли.

34. Способ по п. 32, где кашель выбран из поствирусного кашля, вирусного кашля или острого вирусного кашля.

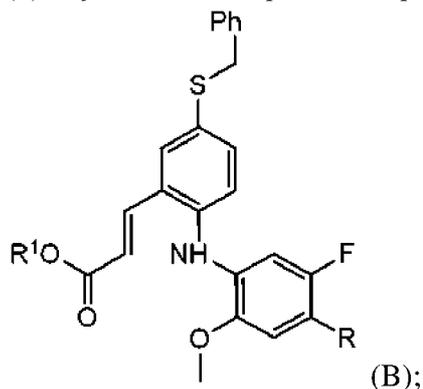
35. Способ получения соединения формулы (A):



где R представляет собой галоген;

включающий:

(1) осуществление реакции трансолефинового соединения формулы (B):



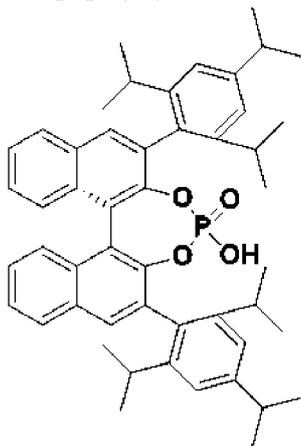
где R представляет собой галоген; и R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилил;

с УФ-светом или ближним УФ-светом с образованием цис-олефинового соединения (C); а также

(2) осуществление реакции указанного соединения (C) с хиральной кислотой в органическом растворителе с образованием указанного соединения формулы (A).

36. Способ по п. 35, где указанная хиральная кислота представляет собой фосфорсодержащую хиральную кислоту.

37. Способ по п. 35, где указанная хиральная кислота представляет собой (S)-TRIP, имеющий формулу



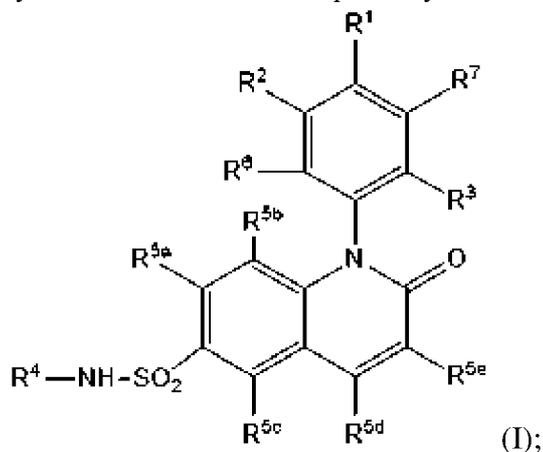
38. Способ по п. 35, где указанный органический растворитель представляет собой дихлорметан.

39. Способ по п. 35, где указанный R представляет собой бром.

40. Способ по п. 35, где указанный R<sup>1</sup> представляет собой этил.

41. Способ по п. 35, где в реакции (2) селективно образуется атропоизомер R указанного соединения формулы (A).

42. Способ по п. 35, где указанное соединение формулы (A) используют в качестве промежуточного соединения при получении соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

R<sup>1</sup> представляет собой насыщенное или частично насыщенное 4-членное

моноциклическое кольцо или 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное бициклическое кольцо; где указанное моноциклическое кольцо или бициклическое кольцо содержит 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранные из O и S; и где указанное моноциклическое кольцо или бициклическое кольцо замещено 0, 1, 2 или 3 группами  $R^{1a}$ , выбранными из гидроксигруппы, галогена,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -галогеналкил,  $-O-C_{1-4}$ -алкил,  $-O-C_{1-8}$ -галогеналкил,  $-C(=O)C_{1-4}$ -алкил,  $-O-C(=O)C_{1-4}$ -алкил,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-4}$ -алкил или  $-N(C_{1-4}$ -алкил) $C_{1-4}$ -алкил;

$R^2$  представляет собой H, галоген,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -галогеналкил;

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -галогеналкил,  $-O-C_{1-6}$ -алкил или  $-CN$ ;

$R^4$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  представляет собой водород; и

каждый из  $R^{5a}$ ;  $R^{5b}$ ;  $R^{5c}$ ;  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо представляет собой водород или галоген; и

при этом селективно образуется атропоизомер Р указанного соединения формулы (I).

По доверенности